



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

(21) PI 0719333-5 A2



(22) Data de Depósito: 19/11/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/198
A61K 31/519
C07D 487/04

(54) Título: MIDAZOTRIAZINAS E
IMIDAZOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE CINASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/11/2006 US 60/860,840,
29/11/2006 US 60/861,459, 22/08/2007 US 60/957,236, 22/08/2007
US 60/957,236, 22/08/2007 US 60/957,236, 22/11/2006 US
60/860,840, 29/11/2006 US 60/861,459

(73) Titular(es): Incyte Corporation

(72) Inventor(es): Brian Metcalf, Chunhong He, Colin Zhang,
David M. Burns, Ding-Quan Qian, Jincong Zhuo, Meizhong Xu,
Wenqing Yao, Yunlong Li

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007085100 de
19/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/064157 de
29/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"IMIDAZOTRI-
AZINAS E IMIDAZOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE CINASE".**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a imidazo[1,2-b][1,2,4] triazinas e imidazo[1,2-a]pirimidinas, e composições farmacêuticas do mesmo, que são inibidores de cinases tais como c-Met e são úteis no tratamento de câncer e outras doenças relacionadas com a desregulação de series e reação de cinase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Proteína cinases (PKs) são um grupo de enzimas que regulam diversos processos biológicos importantes incluindo crescimento celular, sobrevivência e diferenciação, formação de órgão e morfogênese, neovascularização, reparo e regeneração de tecido, entre outros. As proteína cinases exercem suas funções fisiológicas por meio de catalisação da fosforilação de
15 proteínas (ou substratos) e desse modo modular as atividades celulares dos substratos em vários contextos biológicos. Em adição às funções em tecidos/órgãos normais, muitas proteína cinases também desempenham papéis mais especializados em um hospedeiro de doenças humanas incluindo câncer. Um subgrupo de proteína cinases (também referido como proteína cinases oncogênicas), quando desreguladas, pode causar a formação e crescimento, e também contribuir para a manutenção e progressão de tumor (Blume-Jensen P e outro, Nature 2001, 411(6835):355-365). Desse modo, as proteína cinases oncogênicas representam um dos maiores e mais atrativos grupos de alvos de proteína para a intervenção de câncer e desenvolvi-
20 mento de fármaco.

25 As proteínas cinases podem ser categorizadas como tipo receptor e tipo não-receptor. As tirosina cinases receptoras (RTKs) têm uma porção extracelular, um domínio de transmembrana, e uma porção intracelular, enquanto as tirosinase cinases não-receptoras são totalmente intracelulares.
30 A transdução de sinal mediada por RTK é tipicamente iniciada por interação extracelular com um fator de crescimento específico (ligante), tipicamente seguido por dimerização de receptor, estimulação da atividade da proteína

tirosina cinase intrínseca, e transfosforilação de receptor. Os sítios de ligação são desse modo criados por moléculas de transdução de sinal intracelulares e induzem a formação de complexos com um espectro de moléculas de sinalização citoplásmica que facilitam a resposta celular apropriada tal como divisão celular, diferenciação, efeitos metabólicos, e alterações no microambiente extracelular.

Atualmente, pelo menos dezenove (19) distintas subfamílias de RTK foram identificadas. Uma subfamília de RTK, designada a subfamília de HER, inclui EGFR, HER2, HER3 e HER4, e ligar tais ligantes como fator de crescimento epitelial (EGF), TGF- α , anfiregulina, HB-EGF, betacelulina e heregulina. Uma segunda família de RTKs, designada a subfamília de insulina, inclui a INS-R, a IGF-1R e a IR-R. Uma terceira família, a subfamília "PDGF", inclui os receptores de PDGF alfa e beta, CSFIR, c-kit e FLK-II. Outra subfamília de RTKs, referida como a subfamília de FLK, abrange a cinase-1 de fígado fetal de Domínio-Receptor de inserção de Cinase (KDR/FLK-1), a cinase-4 de fígado fetal (FLK-4) e a tirosina cinase-1 tipo fms (flt-1). Duas outras subfamílias de RTKs foram designadas como a família de receptor de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 and FGFR4) e a subfamília de Met (c-Met, Ron e Sea). Para uma descrição detalhada de proteína cinases, veja por exemplo, Blume-Jensen, P. e outro, *Nature*. 2001, 411(6835):355-365, e Manning, G. e outro, *Science*. 2002, 298(5600):1912-1934.

O tipo não-receptor de tirosina cinases é também composto de numerosas subfamílias, incluindo Src, Btk, Abl, Fak, e Jak. Cada destas subfamílias pode ser também subdividida em múltiplos membros que foram frequentemente ligados à oncogênese. A família Src, por exemplo, é a maior e inclui Src, Fyn, Lck e Fgr entre outras. Para uma descrição detalhada destas cinases, veja Bolen JB. Nonreceptor Tyrosine Protein kinases. Oncogene. 1993, 8(8):2025-31.

Um número significativo de tirosina cinases (tanto receptor quanto não-receptor) está associado com câncer (veja Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin. Biochem. 2004, 37(7):618-35). Estudos clínicos sugerem que a superexpressão ou desregu-

lação de tirosina cinases podem também ser de valor prognóstico. Por exemplo, membros da família HER de RTKs foram associados com a má prognose em câncer de mama, colorretal, cabeça e pescoço e pulmão. Mutação de c-Kit tirosina cinase está associada com sobrevivência diminuída em tumores estromais gastrointestinais. Em leucemia mielogenosa aguda, mutação de Flt-3 prediz sobrevivência mais curta livre de doença. Expressão de VEGFR, que é importante para angiogênese de tumor, está associada com uma menor taxa de sobrevivência em câncer de pulmão. Expressão de Tie-1 cinase inversamente correlaciona-se com sobrevivência em câncer gástrico. Expressão de BCR-Abl é um importante preditor de resposta em leucemia mielogenosa crônica e Src tirosina cinase é um indicador de má prognose em todos os estágios de câncer colorretal.

c-Met, um proto-oncogene, é um membro de uma subfamília distinta de tirosina cinases receptoras heterodiméricas que incluem Met, Ron, e Sea (Birchmeier, C. e outro, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. e outro, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). O único ligante de alta afinidade para c-Met é o fator de crescimento de hepatócito (HGF), também conhecido como fator de dispersão (SF). Ligação de HGF a c-Met induz a ativação do receptor por meio de autofosforilação resultando em um aumento de sinalização dependente do receptor. Tanto c-Met quanto HGF são amplamente expressos em uma variedade de órgãos, porém sua expressão é normalmente confinada às células de origem epitelial e mesenquimatosa, respectivamente. As funções biológicas de c-Met (ou série de reação de sinalização de c-Met) em tecidos normais e malignidades humanas tal como câncer foram bem documentadas (Christensen, J.G. e outro, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. e outro, *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292).

HGF e c-Met são cada qual requeridas para desenvolvimento mamífero normal, e anormalidades reportadas em camundongos nulos de HGF e c-Met são consistentes com a proximidade de expressão embrionária e defeitos de transição epitelial-mesenquimatosa durante morfogênese de órgão (Christensen, J.G. e outro, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). Consisten-

te com estas descobertas, a transdução de sinalização e subsequentes efeitos biológicos de série de reação de HGF/c-Met foi mostrada ser importante para a interação e regulação epitelial-mesenquimatosa de migração celular, invasão, proliferação celular e sobrevivência, angiogênese, morfogênese e
 5 organização de estruturas tubulares tridimensionais (por exemplo, células tubulares renais, formação de glândula) durante o desenvolvimento. As consequências específicas de ativação da série de reação de c-Met em uma determinada célula/tecido são altamente dependentes do contexto.

A série de reação c-Met desregulada desempenha papéis importantes e algumas vezes causadores (na causa de alterações genéticas) em
 10 formação, crescimento, manutenção e progressão de tumor (Birchmeier, C. e outro, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. e outro, Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. e outro, Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26). HGF e/ou c-Met são superexpressos em porções significantes da maioria dos cânceres humanos, e são frequentemente associados
 15 com resultados clínicos ruins, tais como doença mais agressiva, progressão de doença, metástase de tumor e sobrevivência do paciente reduzida. Além disso, pacientes com níveis elevados de proteínas de HGF/c-Met são mais resistentes à quimioterapia e radioterapia. Além da expressão de HGF/c-Met anormal, o receptor de c-Met pode também ser ativado em pacientes de
 20 câncer por meio de mutações genéticas (tanto linha germinativa quanto somática) e amplificação de gene. Embora a amplificação e mutações de gene sejam as alterações genéticas mais comuns que foram reportadas em pacientes, o receptor pode também ser ativado por deleções, truncações, redi-
 25 posição de gene, bem como processamento de receptor anormal e mecanismos reguladores negativos defectivos.

Os vários cânceres em que c-Met está implicado incluem, porém não estão limitados a: carcinomas (por exemplo, bexiga, mama, cervical, colangiocarcinoma, colorretal, esofágico, gástrico, cabeça e pescoço, rim,
 30 fígado, pulmão, nasofaríngeo, ovariano, pâncreas, próstata, tireoide); sarcomas musculoesquelético (por exemplo, osteossarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiossarcoma); sarcomas de tecido mole (por exemplo, MFH/fibrossar-

coma, leiomiossarcoma, sarcoma de Kaposi); malignidades hematopoiéticas (por exemplo, mieloma múltiplo, linfomas, leucemia de célula T de adulto, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mieloide crônica); e outros neoplasmas (por exemplo, glioblastomas, astrocitomas, melanoma, mesotelioma e tumor de Wilm (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. e outro, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26).

A noção de que a série e reação de c-Met ativada contribui para a formação e progressão de tumor e poderia ser um bom alvo para intervenção de câncer efetivo foi também solidificada por numerosos estudos pré-clínicos (Birchmeier, C. e outro, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. e outro, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. e outro, *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292). Por exemplo, estudos mostraram que o gene de fusão *tpo-met*, superexpressão de mutações de *c-met* e *c-met* ativado todos causaram a transformação oncogênica de vários modelos de linhagens celulares e resultaram em formação de tumor e metástase em camundongos. De modo mais importante, atividades antitumor (algumas vezes regressão de tumor) e antimetástase significantes foram demonstradas *in vitro* e *in vivo* com agentes que especificamente prejudicam e/ou bloqueiam a sinalização de HGF/c-Met. Aqueles agentes incluem anticorpos anti-HGF e anti-c-Met, antagonistas de peptídeo de HGF, receptor c-Met de sedução, antagonistas de peptídeo c-Met, mutações c-Met negativas dominantes, ribozimas e oligonucleotídeos antissenso específicos de c-Met, e inibidores de c-Met cinase de molécula pequena seletiva (Christensen, J.G. e outro, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26).

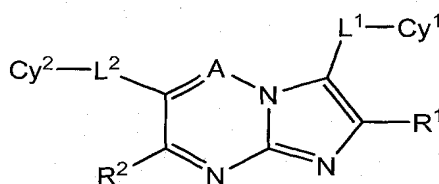
Além do papel estabelecido em câncer, sinalização de HGF/c-Met anormal é também implicado em aterosclerose, fibrose pulmonar, fibrose renal e regeneração, doenças do fígado, distúrbios alérgicos, distúrbios inflamatórios e auto-imunes, doenças cerebrovasculares, doenças cardiovasculares, condições associadas com transplante de órgão (Ma, H. e outro, *Atherosclerosis*. 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. e outro, *Lab. Invest.* 2002, 82(8):1015-1022; Sequera-Flores, A.A. e outro, *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2004, 69(4):243-250; Morishita, R. e outro, *Curr. Gene Ther.* 2004, 4(2):199-206;

- Morishita, R. e outro, *Endocr. J.* 2002, 49(3)273-284; Liu, Y., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. e outro, *Kidney Int.* 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D.F. e outro, *Int. Rev. Cytol.* 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. e outro, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, 18(4) 345-348; Koch, A.E. e outro, *Arthritis Rheum.* 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. e outro, *Circ. Res.* 2005, 96(8)823-830; Eguchi, S. e outro, *Clin. Transplant.* 1999, 13(6)536-544).

A despeito dos papéis importantes/causadores que a série de reação de c-Met desempenha nas doenças humanas acima descritas incluindo câncer, não existe nenhum inibidor ou antagonista de c-Met que são atualmente disponíveis para tratar estes distúrbios humanos que se associam com a sinalização anormal de HGF/c-Met. Portanto, existe uma clara necessidade médica não atendida de desenvolver novos compostos como inibidores de c-Met e outras cinases. Os compostos, composições, e métodos farmacêuticos fornecidos aqui ajudam a atender esta necessidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece, entre outras coisas, compostos que são inibidores de cinases, incluindo tirosina cinases receptoras tais como aquelas da subfamília Met, tendo a Fórmula I:



- ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou pró-fármacos dos mesmos, em que os membros constituintes são definidos aqui.

A presente invenção também fornece composições compreendendo um composto de Fórmula I, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

- A presente invenção também fornece métodos de inibir a atividade de uma tirosina cinase receptora ou não-receptora compreendendo contatar a cinase com um composto de Fórmula I, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também fornece métodos de inibir a série de reação de sinalização de HGF/c-Met cinase em uma célula compreendendo contatar a célula com um composto de Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5 A presente invenção também fornece métodos de inibir a atividade proliferativa de uma célula compreendendo contatar a célula com um composto da Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

 A presente invenção também fornece métodos de inibir o crescimento de tumor em paciente compreendendo administrar ao paciente uma
10 quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

 A presente invenção também fornece métodos de inibir metástase de tumor em um paciente compreendendo administrar ao paciente uma
15 quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

 A presente invenção também fornece métodos de tratar uma doença em um paciente, em que a referida doença está associada com a desregulação da série de reação de sinalização de HGF/c-MET, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de
20 um composto da Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

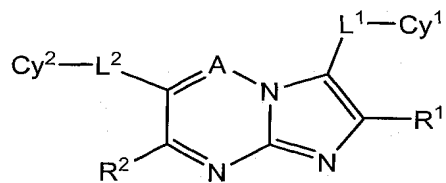
 A presente invenção também fornece métodos de tratar câncer em um paciente compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

25 A presente invenção também fornece um composto da Fórmula I para uso em terapia.

 A presente invenção também fornece um composto da Fórmula I para uso na preparação de um medicamento para uso em terapia.

DESCRIÇÃO DETALHADA

30 A presente invenção fornece, entre outras coisas, compostos que são inibidores de cinases, incluindo tirosina cinases receptoras tal como aquelas da subfamília Met, tendo a Fórmula I:



ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é N ou CR³;

Cy¹ é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

Cy² é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z;

L¹ é (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heterocicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)₂(CR⁴R⁵)_q ou (CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_q, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy³, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

L² é (CR⁷R⁸)_r, (CR⁷R⁸)_s-(cicloalquileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(arileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heterocicloalquileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heteroarileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹C(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)NR⁷(CR⁸R⁹)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)₂(CR⁷R⁸)_t ou (CR⁷R⁸)_sS(O)₂NR⁹(CR⁷R⁸)_t, em que o referido cicloalquileno,

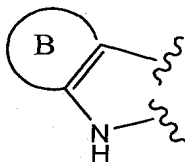
arileno, heterocicloalquilenos ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^4 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^1 é H ou $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^2 é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $C(O)R^B$, $C(O)NR^C R^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^C R^D$, $NR^C R^D$, $NR^C C(O)R^B$, $NR^C C(O)NR^C R^D$, $NR^C C(O)OR^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^C R^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^C S(O)_2R^B$ ou $S(O)_2NR^C R^D$;

R^3 é H, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroarila, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $C(O)R^B$, $C(O)NR^C R^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^C R^D$, $NR^C R^D$, $NR^C C(O)R^B$, $NR^C C(O)NR^C R^D$, $NR^C C(O)OR^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^C R^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^C S(O)_2R^B$ e $S(O)_2NR^C R^D$; em que a referida cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroarila ou C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^5 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

ou R^2 e $-L^2-Cy^2$ são ligados juntos para formar um grupo fórmula:



em que o anel B é uma anel de arila fundida ou heteroarila fundida, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 $-W'-X'-Y'-Z$;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, halo, OH,

C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, alcoxialquila, cianoalquila, heterocicloalquila, cicloalquila, C₁₋₆ haloalquila, CN e NO₂;

ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de C ao qual eles são ligados formam um anel de cicloalquila ou heterocicloalquila de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, OH, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, alcoxialquila, cianoalquila, heterocicloalquila, cicloalquila, C₁₋₆ haloalquila, CN e NO₂;

R⁶ é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila;

R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de de H, halo, OH, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, CN e NO₂;

ou R⁷ e R⁸ juntos com o átomo de C ao qual eles são ligados formam um anel de cicloalquila ou heterocicloalquila de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, OH, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, CN e NO₂;

R⁹ é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila;

W, W' e W'' são independentemente ausentes ou independentemente selecionados a partir de C₁₋₆ alquileno, C₂₋₆ alquenileno, C₂₋₆ alquinileno, O, S, NR^h, CO, COO, CONR^h, SO, SO₂, SONR^h e NR^hCONRⁱ, em que cada um dos C₁₋₆ alquileno, C₂₋₆ alquenileno e C₂₋₆ alquinileno é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, OH, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

X, X' e X'' são independentemente ausentes ou independentemente selecionados a partir de C₁₋₆ alquileno, C₂₋₆ alquenileno, C₂₋₆ alquinileno, arileno, cicloalquileno, heteroarileno e heterocicloalquileno, em que cada um dos C₁₋₆ alquileno, C₂₋₆ alquenileno, C₂₋₆ alquinileno, arileno, cicloalquileno, heteroarileno e heterocicloalquileno é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₈ alcoxialquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcó-

xi, C₂₋₈ alcoxialcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, C(O)OR_j, C(O)NR^hR_i, amino, C₁₋₆ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

Y, Y' e Y'' são independentemente ausentes ou independentemente selecionados a partir de C₁₋₆ alquilenos, C₂₋₆ alquenilenos, C₂₋₆ alquinilenos, O, S, NR^h, CO, COO, CONR^h, SO, SO₂, SONR^h e NR^hCONRⁱ, em que cada um dos C₁₋₆ alquilenos, C₂₋₆ alquenilenos e C₂₋₆ alquinilenos é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, OH, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino e C₂₋₈ dialquilamino;

Z, Z' e Z'' é independentemente selecionado a partir de H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a referida C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} e S(O)₂NR^{c2}R^{d2},

em que dois -W-X-Y-Z adjacentes, juntos com os átomos aos quais eles são ligados, opcionalmente formam um anel de cicloalquila de 4-20 membros fundido ou um anel de heterocicloalquila de 4-20 membros fundido, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3},

$S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila;

em que dois -W'-X'-Y'-Z adjacentes, juntos com os átomos aos quais eles são ligados, opcionalmente formam um anel de cicloalquila de 4-20 membros fundido ou um anel de heterocicloalquila de 4-20 membros fundido, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila;

Cy^3 , Cy^4 e Cy^5 são independentemente selecionados a partir de arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, cada qual opcionalmente substituída independentemente por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^4)_2$, $P(O)R^{e4}$, R^{f4} , $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^A é H, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que a referida C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo e C_{1-4} alquila;

R^B é H, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que a referida C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo e C_{1-4} alquila;

R^C e R^D são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-4}

alquila, C₂₋₄ alquenila ou C₂₋₄ alquinila, em que a referida C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila ou C₂₋₄ alquinila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo e C₁₋₄ alquila;

- 5 ou R^C e R^D juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo e C₁₋₄ alquila;

- 10 R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} e R^{a4} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

- 15 R^b, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} e R^{b4} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

- 20 R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcio-

nalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

- ou R^c e R^d juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados
 5 formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

- R^{c1} e R^{d1} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀
 10 alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;
 15

- ou R^{c1} e R^{d1} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados
 formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;
 20

- R^{c2} e R^{d2} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀
 alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquila, aril-heterocicloalquila, aril-heteroarila, biarila, heteroarilcicloalquila, heteroaril-heterocicloalquila, heteroarilarila e bi-heteroarila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquila, aril-heterocicloalquila, aril-heteroarila, biarila, heteroarilcicloalquila, heteroaril-heterocicloalquila, heteroarilarila e bi-heteroarila são cada qual opcionalmen-
 25
 30

te substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, hidroxialquila, cianoalquila, arila, heteroarila, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alcoxialquila e alcoxialcóxi;

5 ou R^{c2} e R^{d2} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, hidroxialquila, cianoalquila, arila, heteroarila, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alcoxialquila e alcoxialcóxi;

10 R^{c3} e R^{d3} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

15 ou R^{c3} e R^{d3} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

20 R^{c4} e R^{d4} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila

e C_{1-6} haloalcóxi;

ou R^{c4} e R^{d4} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

R^e , R^{e1} , R^{e2} e R^{e4} são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, $(C_{1-6}$ alcóxi)- C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, cicloalquilalquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquila;

R^f , R^{f1} , R^{f2} e R^{f4} são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila;

R^g é H, CN e NO_2 ;

R^h e R^i são independentemente selecionados a partir de H e C_{1-6} alquila;

R^j é H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

q é 0, 1, 2, 3 ou 4;

r é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 0, 1, 2, 3 ou 4.

Em algumas modalidades, quando A for CH, em seguida L^1 é diferente de CO ou $(CR^4R^5)_u$, em que u é 1.

Em algumas modalidades, quando A for CH, em seguida L^1 é diferente de $(CR^4R^5)_pC(O)(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_v$, em que v é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Em algumas modalidades, quando A for CH, em seguida L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(arileno)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heterocicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarileno)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_pO$

$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)O(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6C(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_pS(O)_2NR^6(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $N-R^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$;

5 Em algumas modalidades, quando A for CH, em seguida L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, p é 0, q é 0.

15 Em algumas modalidades, quando A for N, em seguida L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, p é 0, q é 0.

Em algumas modalidades, A é N.

Em algumas modalidades, A é CR^3 .

Em algumas modalidades, A é CH.

20 Em algumas modalidades, Cy^1 é arila ou heteroarila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Em algumas modalidades, Cy^1 é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Em algumas modalidades, Cy^1 é heteroarila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

25 Em algumas modalidades, Cy^2 é arila ou heteroarila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

Em algumas modalidades, Cy^2 é arila ou heteroarila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z, em que pelo menos um dentre o referido -W'-X'-Y'-Z é $-C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

30 Em algumas modalidades, Cy^2 é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

Em algumas modalidades, Cy^2 é heteroarila opcionalmente

substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

Em algumas modalidades, Cy¹ é quinolinila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Em algumas modalidades, Cy¹ é quinolinila.

5 Em algumas modalidades, L¹ é (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heterocicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q ou (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy³, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alqueni-
10 la, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d.
15

Em algumas modalidades, L¹ é (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heterocicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarileno)-(CR⁴R⁵)_q, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de
20 Cy³, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alqueni-la, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b,
25 S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d.

Em algumas modalidades, L¹ é (CR⁴R⁵)_m ou (CR⁴R⁵)_p-(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, em que o referido cicloalquileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy³, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alqueni-la, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila,
30 CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d.

R^d , $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas modalidades, L^1 é CH_2 ou CH_2CH_2 ou cicloalquilenos.

Em algumas modalidades, L^1 é CH_2 ou ciclopropileno.

- Em algumas modalidades, L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquilenos)- $(CR^4R^5)_q$,
 5 $(CR^4R^5)_p$ -(arileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heterocicloalquilenos)- $(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarileno)- $(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquilenos, arileno, heterocicloalquilenos ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 ,
 10 OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

- Em algumas modalidades, L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquilenos)- $(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquilenos é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$,
 15 $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas modalidades, L^1 é cicloalquilenos.

Em algumas modalidades, L^1 é ciclopropileno.

- Em algumas modalidades, L^1 é $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$.
 25

Em algumas modalidades, L^1 é O ou S.

Em algumas modalidades, L^2 é $(CR^7R^8)_r$.

Em algumas modalidades, L^2 é $(CR^7R^8)_r$ e r é 0.

- Em algumas modalidades, L^2 é $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$ -(cicloalquilenos)- $(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$ -(arileno)- $(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$ -(heterocicloalquilenos)- $(CR^7R^8)_t$ ou $(CR^7R^8)_s$ -(heteroarileno)- $(CR^7R^8)_t$, em que o referido cicloalquilenos, arileno, heterocicloalquilenos ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.
 30

ido com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy⁴, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} e S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Em algumas modalidades, L^2 é $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$ -(cicloalquile-
leno)-(CR⁷R⁸)_t ou (CR⁷R⁸)_s-(arileno)-(CR⁷R⁸)_t, em que o referido cicloalquile-
no ou arileno, é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes inde-
pendentemente selecionados a partir de Cy⁴, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alqueni-
la, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1},
C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}
C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^g)
NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}
R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} e S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Em algumas modalidades, L^2 é $(CR^7R^8)_s$ -(cicloalquileno)-(CR⁷R⁸)_t ou $(CR^7R^8)_s$ -(arileno)-(CR⁷R⁸)_t, em que o referido cicloalquileno ou arileno, é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy⁴, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} e S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Em algumas modalidades, L^2 é cicloalquileno ou arileno.

Em algumas modalidades, L^2 é arileno.

Em algumas modalidades, Cy^2 é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

30 Em algumas modalidades, Cy² é heteroarila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

Em algumas modalidades, Cy² é cicloalquila opcionalmente

substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

Em algumas modalidades, Cy^2 é heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

Em algumas modalidades, R^1 é H.

5 Em algumas modalidades, R^2 é H.

Em algumas modalidades, R^3 é H.

Em algumas modalidades, R^4 é H.

Em algumas modalidades, R^5 é H.

Em algumas modalidades, R^6 é H.

10 Em algumas modalidades, R^7 é H.

Em algumas modalidades, R^8 é H.

Em algumas modalidades, R^9 é H.

Em algumas modalidades, -W-X-Y-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ e $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

Em algumas modalidades, -W-X-Y-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ e $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

$S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ou $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

Em algumas modalidades, -W-X-Y-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , N_3 ou OR^{a2} .

Em algumas modalidades, -W-X-Y-Z é OR^{a2} .

5

Em algumas modalidades, -W-X-Y-Z é metóxi.

Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ e $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

20

Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ou $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

25

Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ou $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

30

Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} ou $-C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6}

haloalquila, CN, NO₂, N₃ ou OR^{a2}.

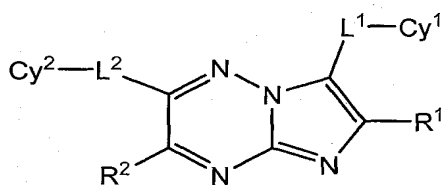
Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é halo ou -C(O)NR^{c2}R^{d2}.

Em algumas modalidades, -W'-X'-Y'-Z é -C(O)NR^{c2}R^{d2}.

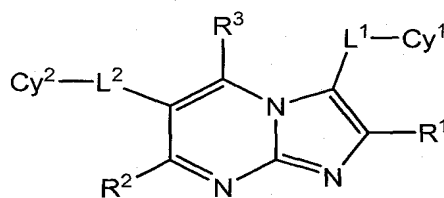
Em algumas modalidades, m é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

5

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm Fórmula IIa ou IIb:

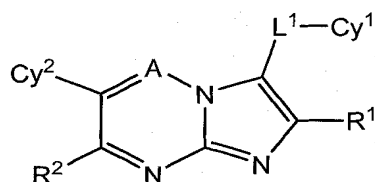


IIa.



IIb.

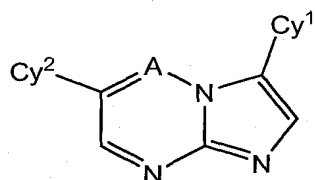
Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm Fórmula III:



III.

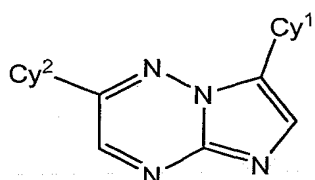
10

mula VI:



VI.

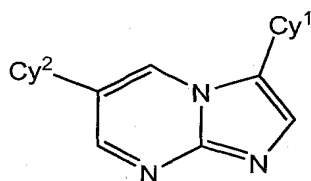
Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm Fórmula VIIa:



VIIa.

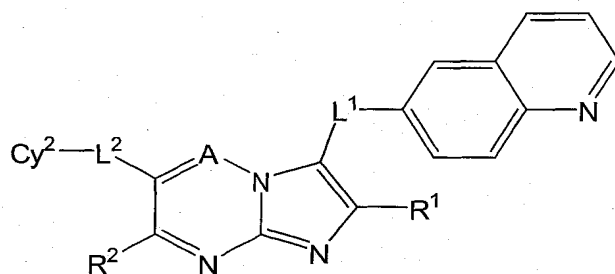
Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm Fó-

mula VIIb:



VIIb.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm Fórmula VIII:



VIII.

Em vários lugares no presente relatório, substituintes de compostos da invenção são descritos em grupos ou em faixas. É especificamente pretendido que a invenção inclua cada e toda a subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo "C₁₋₆ alquila" é especificamente pretendido descrever individualmente metila, etila, C₃ alquila, C₄ alquila, C₅ alquila e C₆ alquila.

É também pretendido que os compostos da invenção sejam estáveis. Como aqui usado, "estável" refere-se a um composto que é suficientemente forte para sobreviver o isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura reacional e preferivelmente capaz de formulação em um agente terapêutico eficaz.

É também apreciado que certas características da invenção, que são, para clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, podem ser fornecidas em combinação em uma única modalidade. Reciprocamente, várias características da invenção que são, para brevidade, descritos no contexto de uma única modalidade, podem ser fornecidas da mesma forma separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

Como aqui usado, o termo "alquila" é pretendido referir-se a um grupo hidrocarboneto saturado que é de cadeia linear ou ramificada. Grupos

alquila de exemplo incluem metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila), e similares. Um grupo alquila pode conter de 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4 ou de 1 a cerca de 3 átomos de carbono.

Como aqui usado, o termo "alquileno" refere-se a um grupo alquila de ligação.

Como aqui usado, "alquenila" refere-se a um grupo alquila que tem uma ou mais ligações de carbono-carbono duplas. Grupos alquenila de exemplo incluem etenila, propenila, e similares.

Como aqui usado, "alquenileno" refere-se a um grupo alquenila de ligação.

Como aqui usado, "alquinila" refere-se a um grupo alquila que tem um ou mais ligações triplas de carbono-carbono. Grupos alquinila de exemplo incluem etinila, propinila, e similares.

Como aqui usado, "alquinileno" refere a um grupo alquinila de ligação.

Como aqui usado, "haloalquila" refere-se a um grupo alquila que tem um ou mais substituintes de halogênio. Grupos haloalquila de exemplo incluem -CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , e similares.

Como aqui usado, "arila" refere-se hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) tais como, por exemplo, fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, indanila, indenila, e similares. Em algumas modalidades, grupos arila têm de 6 a cerca de 20 átomos de carbono.

Como aqui usado, "arileno" refere-se a um grupo arila de ligação.

Como aqui usado, "cicloalquila" refere-se a carbociclos não aromáticos incluindo grupos alquila, alquenila e alquinila ciclizados. Grupos cicloalquila podem incluir sistemas de anel mono ou policíclico (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos), incluindo espirociclos. Em algumas modalidades, grupos cicloalquila podem ter de 3 a cerca de 20 átomos de carbono,

3 a cerca de 14 átomos de carbono, 3 a cerca de 10 átomos de carbono ou 3 a 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquila podem também ter 0, 1, 2 ou 3 ligações duplas e/ou 0, 1 ou 2 ligações triplas. Da mesma forma incluída na definição de cicloalquila estão porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel de cicloalquila, por exemplo, derivados de benzo de pentano, penteno, hexano, e similares. Um grupo cicloalquila que tem um ou mais anéis aromáticos fundidos pode ser ligado através da porção aromática ou não aromática. Um ou mais átomos de carbono de formação de anel de um grupo cicloalquila podem ser oxidados, por exemplo, tendo um substituinte de oxo ou sulfeto. Grupos cicloalquila de exemplo incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloeptila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, cicloeptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, adamantila, e similares.

Como aqui usado, "cicloalquileno" refere-se a um grupo cicloalquila de ligação.

Como aqui usado, um grupo "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático que tem pelo menos um membro de anel de heteroátomo tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Grupos heteroarila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Qualquer átomo de N de formação de anel em um grupo heteroarila pode da mesma forma ser oxidado para formar uma porção de N-oxo. Exemplos de grupos heteroarila incluem sem limitação, piridila, N-oxopiridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila, quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirrila, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, benzotienila, purinila, carbazolila, benzimidazolila, indolinila, e similares. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono e em modalidades adicionais de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila contém 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 a 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos.

Como aqui usado, "heteroarileno" refere-se a um grupo heteroarila de ligação.

Como aqui usado, "heterocicloalquila" refere-se a um heterociclo não aromático onde um ou mais dos átomos de formação de anel é um heteroátomo tal como um átomo de O, N ou S. Grupos heterocicloalquila podem incluir sistemas de anel mono ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) bem como espirociclos. Grupos "heterocicloalquila" de exemplo incluem morfolino, tiomorfolino, piperazinila, tetra-hidrofuranoíla, tetra-hidrotienila, 2,3-diidrobenzofurila, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila, e similares. Da mesma forma incluídas na definição de heterocicloalquila são porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel heterocíclico não aromático, por exemplo, derivados de ftalimidila, naftalimidila e benzo de heterociclos. Um grupo heterocicloalquila que tem um ou mais anéis aromáticos fundidos pode ser ligado através da porção aromática ou não aromática. Da mesma forma incluído na definição de heterocicloalquila são porções onde um ou mais átomos de formação de anel são substituídos por 1 ou 2 grupos oxo ou sulfeto. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono e em outras modalidades de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 3 a cerca de 20, 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 a 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 3 ligações duplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 2 ligações triplas.

Como aqui usado, "heterocicloalquileno" refere-se a um grupo heterocicloalquila de ligação.

Como aqui usado, "arilcicloalquila" refere-se ao grupo cicloalquila substituída por um grupo arila.

Como aqui usado, "aril-heterocicloalquila" refere-se a um grupo

heterocicloalquila substituída por um grupo arila.

Como aqui usado, "aril-heteroarila" refere-se a um grupo heteroarila substituída por um grupo arila.

5 Como aqui usado, "biarila" refere-se a um grupo arila substituída por outro grupo arila.

Como aqui usado, "heteroarilcicloalquila" refere-se a um grupo cicloalquila substituído por um grupo heteroarila.

Como aqui usado, "heteroaril-heterocicloalquila" refere-se a um grupo heterocicloalquila substituído por um grupo heteroarila.

10 Como aqui usado, "heteroarilarila" refere-se a um grupo arila substituído por um grupo heteroarila.

Como aqui usado, "bi-heteroarila" refere-se a um grupo heteroarila substituído por outro grupo heteroarila.

15 Como aqui usado, "halo" ou "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Como aqui usado, "halossulfanila" refere-se a um grupo enxofre que tem um ou mais substituintes de halogênio. Grupos halossulfanila de exemplo incluem grupos pentahalossulfanila tal como SF₅.

20 Como aqui usado, "alcóxi" refere-se um grupo -O-alquila. Grupos de alcóxi de exemplo incluem metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi, e similares.

Como aqui usado, "hidroxilalquila" refere-se a um grupo alquila substituída por OH.

25 Como aqui usado, "cianoalquila" refere-se a um grupo alquila substituído por CN.

Como aqui usado, "alcoxialquila" refere-se a um grupo alquila substituída por um grupo alcóxi.

Como aqui usado, "alcoxialcóxi" refere-se a um grupo alcóxi substituído por alcóxi.

30 Como aqui usado, "haloalcóxi" refere-se a um grupo -O-(haloalquila).

Como aqui usado, "arilalquila" refere-se a alquila substituída por

arila e "cicloalquilalquila" refere-se a alquila substituída por cicloalquila. Um grupo arilalquila de exemplo é benzila.

Como aqui usado, "heteroarilalquila" refere-se a alquila substituída por heteroarila e "heterocicloalquilalquila" refere-se a alquila substituída por heterocicloalquila.

Como aqui usado, "amino" refere-se a NH_2 .

Como aqui usado, "alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por um grupo alquila.

Como aqui usado, "dialquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por dois grupos alquila.

Os compostos descritos aqui podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são pretendidos a menos que de outra maneira indicado. Compostos da presente invenção que contém átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos de como preparar formas opticamente ativas de materiais de partida opticamente ativos são conhecidos na técnica, tal como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas de $\text{C}=\text{N}$, e similares podem da mesma forma estar presentes nos compostos descritos aqui, e todos os tais isômeros estáveis são considerados na presente invenção. Isômeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.

Compostos da invenção da mesma forma incluem formas tautoméricas. Formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples com uma ligação dupla adjacente junto com a migração concomitante de um próton. Formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isoméricos tendo a mesma fórmula empírica e carga total. Tautômeros prototrópicos de exemplo incluem cetona - pares de enol, amida - pares de ácido imídico, lactam - pares de lactim, amida - pares de ácido imídico, enamina - pares de imina e formas anulares onde um próton

pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H- 1,2,4-triazol, 1H- e 2H-isoindol e 1H- e 2H-pirazol. Formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente bloqueados em uma forma por substituição apropriada.

5 Compostos da invenção podem da mesma forma incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos intermediários ou compostos finais. Isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, porém, números de massa diferentes. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

10 Em algumas modalidades, os compostos da invenção e sais dos mesmos, são substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" é significado que o composto seja pelo menos parcialmente ou substancialmente separado do ambiente em que foi formado ou detectado. Separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida no composto da invenção. Separação substancial pode incluir composições que contêm
15 pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97% ou pelo menos cerca de 99% em peso do composto da invenção, ou sais dos mesmos. Métodos para isolar os
20 compostos e seus sais são rotineiros na técnica.

A presente invenção da mesma forma inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui. Como aqui usado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos descritos em que o composto de origem é modificado convertendo-se uma porção de ácido ou base existente em sua forma de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não são limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais de álcali ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais
25 não tóxicos convencionais do composto de origem formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados do composto de
30

origem que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo-se as formas de base ou ácido livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido ou base apropriada em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada dos quais está aqui incorporado por referência em sua totalidade.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se a esses compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurável com uma relação benefício/risco razoável.

A presente invenção da mesma forma inclui pró-fármacos dos compostos descritos aqui. Como aqui usado, "pró-fármacos" referem-se a quaisquer veículos covalentemente ligados que liberam o fármaco de origem ativo quando administrado a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes nos compostos de uma tal maneira que as modificações são clivadas, em manipulação rotineira ou *in vivo*, aos compostos de origem. Pró-fármacos incluem compostos em que grupos hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila são ligados a qualquer grupo que, quando administrados a um indivíduo mamífero, clivam-se para formar um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livre respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, porém não são limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de álcool e grupos funcionais amina nos compostos da invenção. A preparação e uso de pró-fármacos são discutidos em T. Higuchi e V. Stella. "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press,

1987 ambos dos quais são por este meio incorporados por referência em sua totalidade.

Síntese

5 Os novos compostos da presente invenção podem ser preparados em uma variedade de modos conhecidos por alguém versado na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos como em seguida descrito abaixo, junto com métodos sintéticos conhecidos na técnica da química orgânica sintética ou variações nesta como apreciado por aqueles versados na técnica.

10 Os compostos desta invenção podem ser preparados de materiais de partida facilmente disponíveis usando os seguintes métodos gerais e procedimentos. Será apreciado que onde condições de processo preferidas ou típicas (isto é, temperaturas de reação, tempos, relações de mol de reagentes, solventes, pressões, etc.) são determinadas; outras condições de
15 processo podem da mesma forma ser utilizadas a menos que de outra maneira declarado. Condições de reação ideais podem variar com os reagentes particulares ou solvente usado, porém tais condições podem ser determinadas por alguém versado na técnica por procedimentos de otimização rotineiros.

20 Os processos descritos aqui podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação do produto pode ser monitorada por meios espectroscópicos, tal como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C) espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, visível a UV) ou espectrometria de massa ou por cromatografia tal como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia de camada
25 fina.

A preparação dos compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção, e a seleção de grupos protetores apropriados pode ser determinada
30 facilmente por alguém versado na técnica. A química de grupos protetores pode ser constatada, por exemplo, em Greene, e outro, *Protective Groups in*

Organic Synthesis, 2^a. Ed, Wiley & Sons, 1991, que está incorporado aqui por referência em sua totalidade.

As reações dos processos descritos aqui podem ser realizadas em solventes adequados que podem ser selecionados facilmente por alguém versado na técnica da síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários ou produtos em temperaturas nas quais as reações são realizadas, isto é, temperaturas que podem variar da temperatura de congelamento do solvente à temperatura de ebulição do solvente. Uma determinada reação pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados.

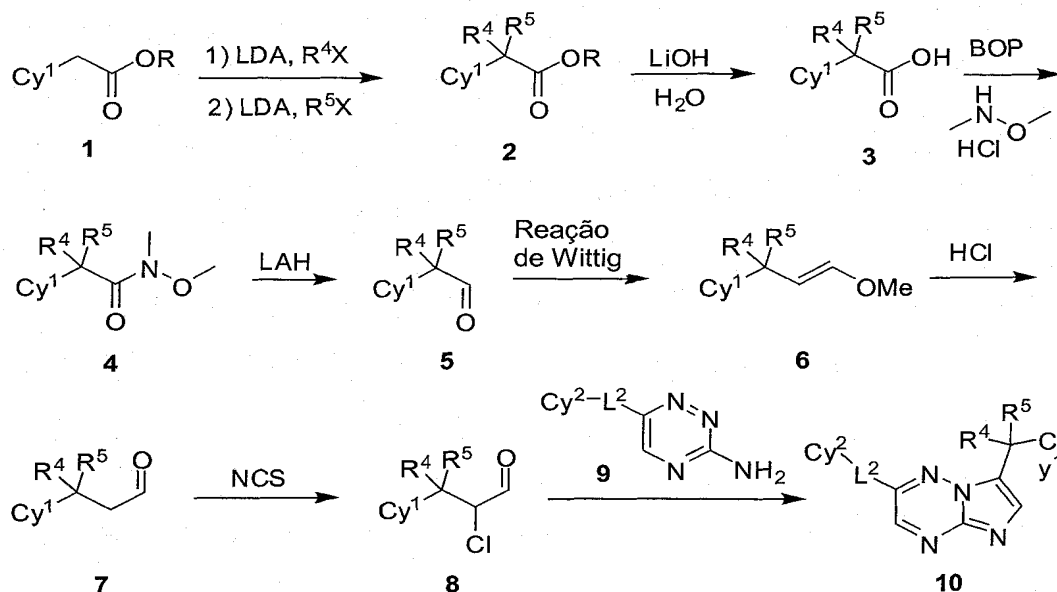
Resolução de misturas racêmicas de compostos pode ser realizada por quaisquer de numerosos métodos conhecidos na técnica. Um método de exemplo inclui recristalização fracional usando um "ácido de resolução quiral" que é um ácido orgânico de formação de sal, opticamente ativo. Agentes de resolução adequados para métodos de recristalização fracional são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tal como as formas de D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos. Resolução de misturas racêmicas pode ser realizada da mesma forma por eluição em uma coluna empacotada com um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Composição de solvente de eluição adequada pode ser determinada por alguém versado na técnica.

Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, usando as séries de reação e técnicas como descrito abaixo.

Uma série de derivados de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina de fórmula 10 pode ser preparada pelos métodos esboçados no Esquema 1. Alquilações de éster 1 com haloalquila (R^4X ou R^5X , $X = Cl, Br, I$) usando uma base adequada tal como, porém não limitada a, $-NaH$, di-isopropilamina de lítio (LDA), bis(trimetilsilil)amida de sódio (NaHMDS) ou bis(trimetilsilil)amida

de lítio (LiHMDS) pode produzir o éster 2 correspondente que pode ser hidrolisado para o ácido 3 com solução alcalina tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. O acoplamento do ácido 3 com cloridrato de N,O-dimetilamina na presença de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfônio (BOP) ou cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) ou hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU) ou hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU) ou N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) pode produzir a amida 4 que é reduzida ao aldeído 5 por tetra-hidroaluminato de lítio (LAH). A reação de Wittig do aldeído 5 com brometo de (metoximetil)(trifenil)fosfônio e uma base adequada tal como NaH, bis(trimetilsilil)amida sódica de lítio (NaHMDS) ou bis(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS) pode produzir um derivado de metoxieteno 6 que pode ser convertido ao aldeído 7 por tratamento com solução de HCl aquosa. Reação de cloro-aldeído 8 que pode ser obtida a partir do aldeído 7 por tratamento com NCS com 2-aminotriazina 9 fornece derivados de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina 10.

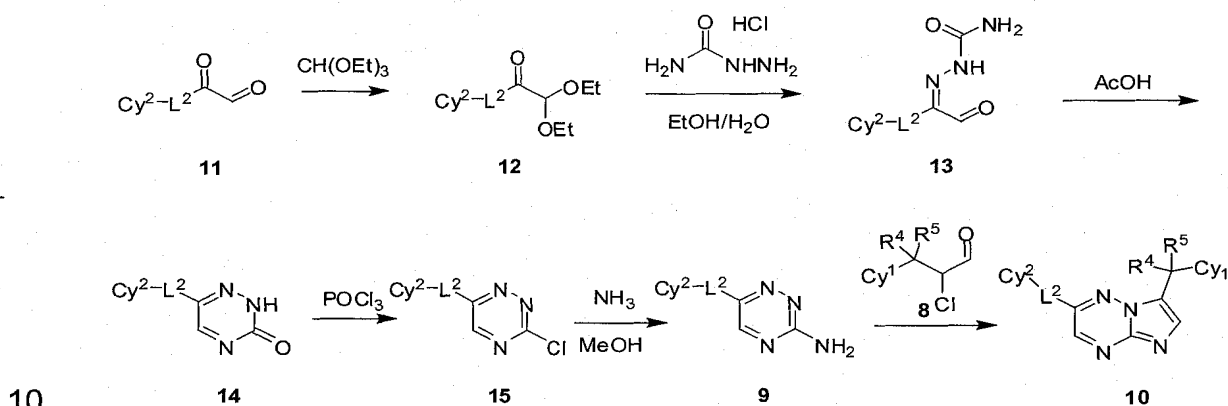
Esquema 1



A 2-aminotriazina 9 pode ser preparada pelo método esboçado no Esquema 2. Semicarbazida 13 pode ser preparada por reação do clori-

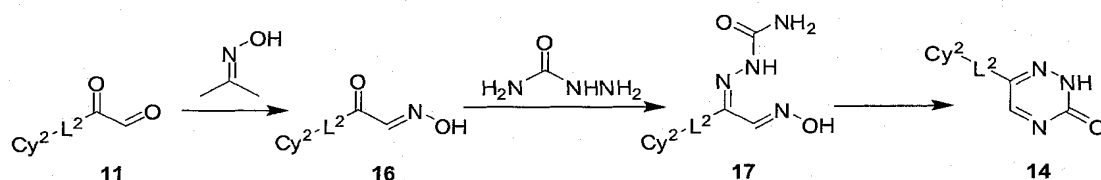
drato de semicarbazida com oxo-acetal 12 que, por sua vez, pode ser obtida de oxo-acetaldeído 11 por tratamento com trietilformiato. Fechamento de anel intramolecular 13 pode proporcionar a triazinona 14 que pode ser convertida ao cloreto correspondente 15 por refluxo com POCl_3 em um solvente inerte tal como clorofórmio, 1,2-dicloroetano ou tolueno na presença de uma quantidade catalítica de dimetilformamida (DMF). A substituição do cloro em 15 com amônia pode produzir 2-aminotriazina 9 que pode ser convertida a 10 por reação com o cloreto 8.

Esquema 2



Alternativamente, a triazinona 14 pode ser preparada de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 3. O oxo-acetaldeído 11 pode ser transformado à oxo-oxima 16 correspondente. Reação de 16 com semicarbazida pode produzir o composto 17. Hidrólise da oxima em 17 seguido por fechamento de anel intramolecular pode proporcionar o composto 14.

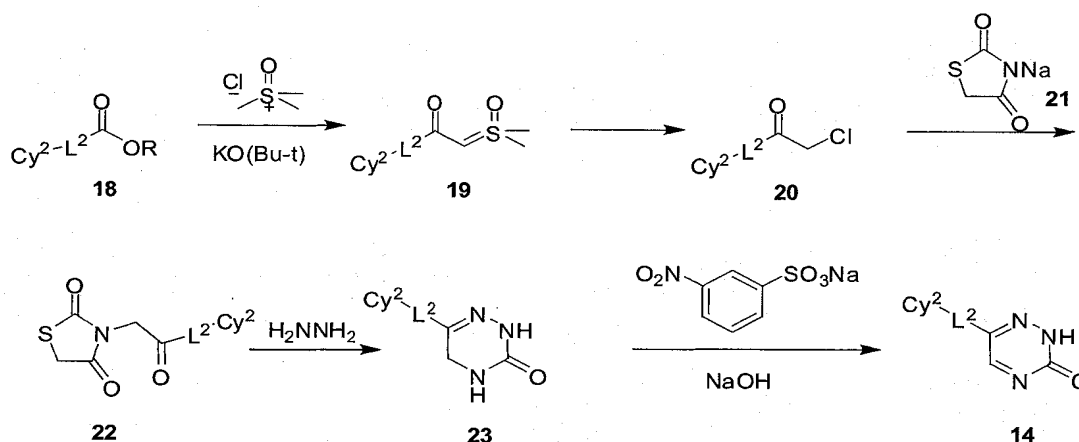
Esquema 3



Mais adiante alternativamente, composto 14 pode ser preparado de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 4. O éster ácido 18 pode ser convertido em alfa-halo cetona 20 por tratamento com dimetilsulfoxônio metilida, gerado por refluxação de cloreto de trimetilsulfoxônio com *tert*-butóxido de potássio em THF, seguido por uma reação de clivagem com cloreto de hidrogênio anidro em cerca de 65°C . N-alkilação de

5 α -halo cetona 20 com o sal sódico de 2,4-tiazolidinadiona pode produzir 2,4-tiazolidinadiona N-substituída 22 que pode ser convertida em dihidrotriazinona 23. A oxidação de 23 com oxidantes adequados tais como 3-nitrobenzenossulfonato de sódio ou *tert*-butilipoclorito ou DDQ pode produzir a triazinona 14.

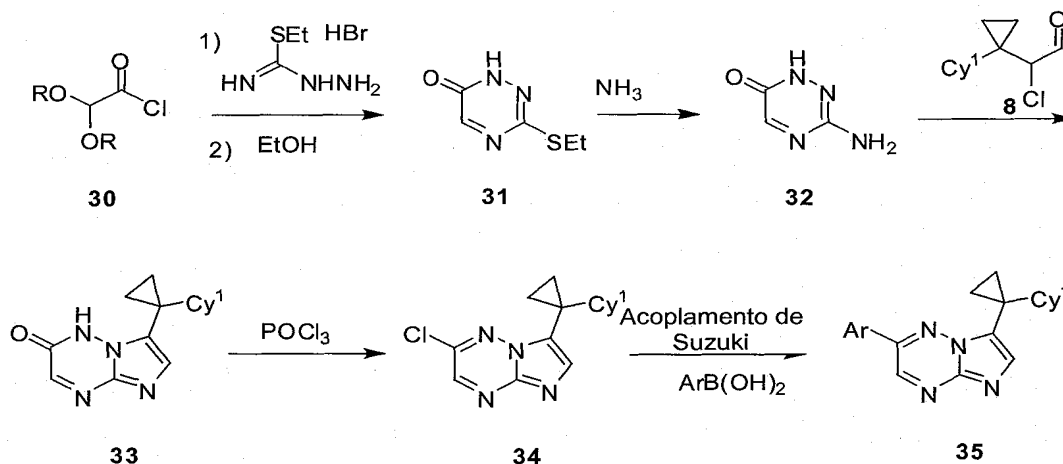
Esquema 4



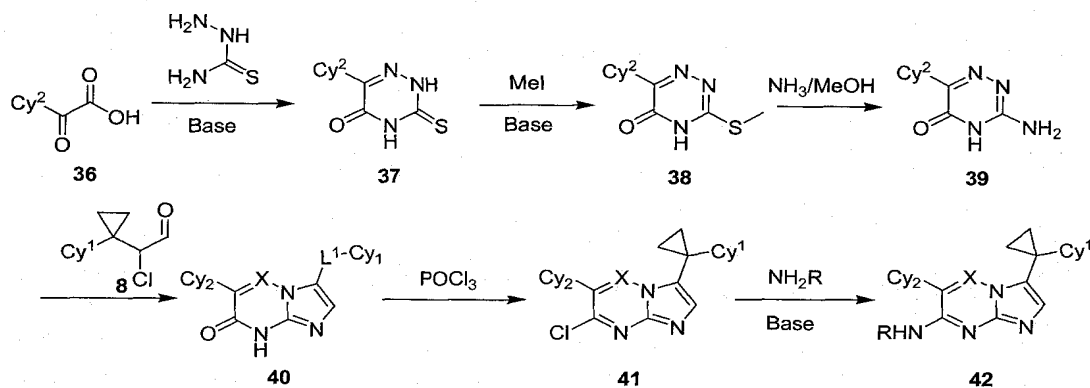
De uma maneira similar, a triazina 3 pode ser preparada pelos métodos esboçados no Esquema 5. Amida 25, obtida por acoplamento do ácido 24 com N,O-dimetilhidroxilamina na presença de BOP ou DCC, pode ser convertida à cetona 27 correspondente por reação com agente de lítio 26 que pode ser produzido por tratamento de 1,3-ditiano com n-butil lítio em temperatura inferior. Refluxo da cetona 27 com tiossemicarbazida em um solvente inerte tal como etanol ou tolueno na presença de um ácido tal como ácido 4-toluenossulfônico pode proporcionar o composto 28. A alquilação do composto 28 com iodeto de metila na presença de uma base adequada tal como carbonato de cézio, carbonato de potássio, carbonato de sódio ou hidróxido de sódio pode produzir triazina 29 que pode ser transformada ao composto 9. A triazina 3 pode ser preparada a partir de 9 como previamente descrito.

Esquema 5

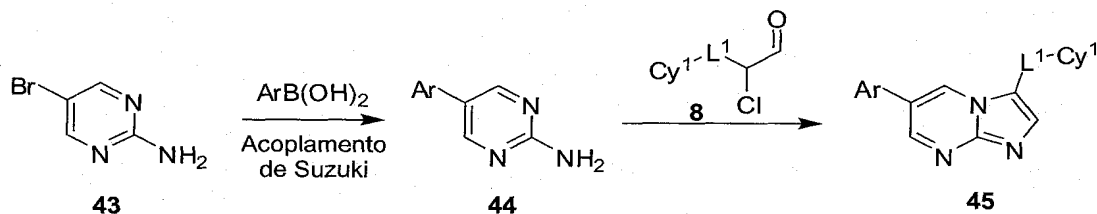
Uma série de derivados de triazina de fórmula 35 pode ser preparada de acordo com os procedimentos esboçados no Esquema 6. Derivado de amina 32 pode ser obtido do cloreto 30 por tratamento com bromidrato de hidrazinacarbimidotioato de etila seguido por substituição com hidrazina. Reação de 32 com cloreto ácido 8 pode produzir a triazinona 33 que pode ser transformada ao cloreto 34 correspondente. Acoplamento de Suzuki de 34 com ArB(OH)_2 produz o derivado de triazina 35.

10 Esquema 6

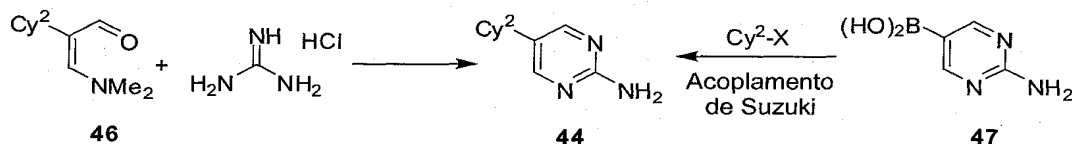
Uma série de derivados de triazina de fórmula 47 pode ser preparada de acordo com os procedimentos esboçados no Esquema 7. O tratamento do ácido 36 com tiossemicarbazida na presença de base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou similares pode produzir o composto 37 que pode converter o composto 38 por alquilação com iodeto de metila. Triazinona 39 pode ser obtida do 38 por substituição com hidrazina seguido por reação com o cloreto 8. Composto 39 pode ser transformado ao cloreto 40 correspondente por tratamento com POCl_3 ou SOCl_2 . Reação de 40 com uma amina apropriada pode proporcionar o derivado de triazina 41.

Esquema 7

- Uma série de derivados de triazina da fórmula 45 pode ser preparada de acordo com os procedimentos esboçados no Esquema 8. Acoplamento de Suzuki de bromopirimidina 43 com um ácido arilborônico ArB(OH)_2 pode produzir 2-aminotriazina 44 que pode reagir com cloroaldeído 8 para fornecer o derivado de triazina 35

Esquema 8

- A 2-aminotriazina 44 pode ser preparada pelo método esboçado no Esquema 9. A 2-aminopirimidina 44 pode ser obtida aquecendo-se uma mistura de um enaminaldeído 46 com cloridrato de guanina. Alternativamente, o acoplamento de Suzuki de ácido aminopirimidinil borônico 47 com haleto aromático $\text{Cy}^2\text{-X}$ (Cy^2 é uma porção aromática e $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) fornece a 2-aminopirimidina 44.

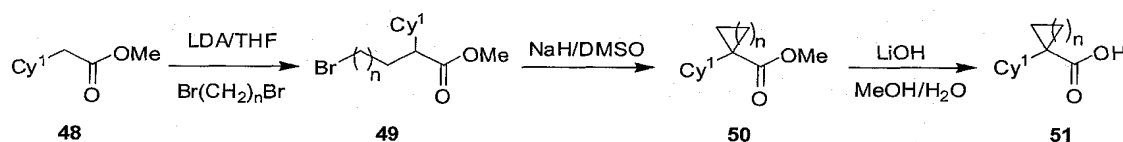
Esquema 9

Uma série de ácidos cicloalquilcarboxílicos da fórmula 51 pode ser preparada pelo método esboçado no Esquema 10. Mono-alkilação de

metila alfa-substituída 48 com um alquilenodialeto tal como dibrometo de etileno, 1,3-dibromopropano e 1,4-dibromobutano pode fornecer o produto mono-alquilado 49, seguido por tratamento com 1) hidreto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO) ou DMF ou 2) di-isopropilamida de lítio (LDA) em THF

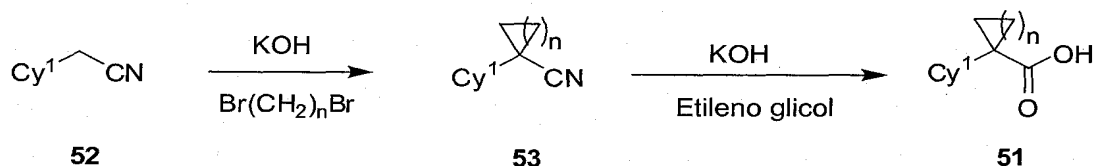
5 pode fornecer ésteres de ácido cicloalquilcarboxílico 50. Hidrólise 50 na presença de base tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou similares pode produzir o ácido correspondente 51.

Esquema 10



Alternativamente, uma série de ácido cicloalquilcarboxílico de fórmula 51 pode ser preparada do nitrila 52 correspondente como mostrado no Esquema 12. Acetonitrila alfa-substituído 52 pode ser tratado com hidróxido de potássio e alquilenodialeto tal como dibrometo de etileno, 1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano, e similares para fornecer cicloalquilcarbonitrilas substituídos 53, que pode ser seguido por hidrólise para proporcionar o ácido cicloalquilcarboxílico desejado 51.

Esquema 12



10 Métodos de Uso

Compostos da invenção podem modular atividade de proteína cinases. Proteína cinases do exemplo moduladas pelos compostos da invenção incluem RTKs da subfamília HER (por exemplo, EGFR, HER2, HER3 e HER4), da subfamília de insulina (por exemplo, INS-R, o IGF-1R, e o IR-R),

15 da subfamília de PDGF (por exemplo, os alfa e beta receptores de PDGF, CSFIR, c-kit e FLK-II), da subfamília de FLK (por exemplo, cinase 1 de fígado fetal de Receptor de Domínio de inserção de Cinase (KDR/FLK-1), a cinase de fígado fetal 4 (FLK-4), e as tirosina cinases como fms 1 e 3 (flt-1 e

flt-3)), da família do receptor de FGF (por exemplo, FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4), da subfamília de Met (por exemplo, c-Met, Ron e Sea) e das subfamílias Src, Abl e Jak (por exemplo, Jak1, Jak2, e Jak3). Em algumas modalidades, os compostos da invenção modulam a atividade de c-Met.

5 O termo "modular" é pretendido referir-se a uma capacidade de aumentar ou diminuir a atividade de uma enzima ou receptor. A modulação pode ocorrer in vitro ou em vivo. A modulação pode também ocorrer em uma célula. Consequentemente, compostos da invenção podem ser utilizados em métodos de modular uma proteína cinase, tal como um RTK, contatando-se
10 a enzima (ou célula ou amostra que contém a enzima) com qualquer um ou mais dos compostos ou composições descritas aqui.

 Em algumas modalidades, compostos da presente invenção podem agir como inibidores de um ou mais proteína cinases. Em algumas modalidades adicionais, compostos da invenção podem ser usados em métodos de inibir uma RTK das subfamílias Met ou FLK. Em ainda outras modalidades,
15 os compostos da invenção podem ser usados em métodos de inibir c-Met, KDR ou flt-3 cinase. Em ainda outras modalidades, os compostos da invenção podem ser utilizados como inibidores de c-Met. Em ainda outras modalidades, os compostos da invenção são inibidores seletivos de c-Met.

20 O tratamento de uma célula (in vitro ou in vivo) que expressa uma proteína cinase com um composto da invenção pode resultar na inibição da série de sinalização de ligante/cinase e na inibição de eventos a jusante referidos à série de reação de sinalização tal como proliferação celular e motilidade de célula aumentada. Por exemplo, os compostos da invenção podem bloquear e/ou prejudicar os processos bioquímicos e biológicos resultantes da ativação da série de reação de c-Met, incluindo, porém não limitado à ativação de c-Met cinase (por exemplo, fosforilação de c-Met) e sinalização (ativação e recrutamento de substratos celulares tais como Gab1, Grb2, Shc e c-Cbl e ativação subsequente de vários transdutores de sinal
25 incluindo PI-3 cinase, PLC- γ , STATs, ERK1/2 e FAK), sobrevivência e proliferação celular, motilidade celular, migração e invasão, metástase, angiogênese, e similares. Desse modo, a presente invenção também fornece méto-

30

dos de inibir uma série de reação de sinalização de ligante/cinase tal como a série de reação de sinalização de HGF/c-Met cinase em uma célula contatando-se a célula com um composto da invenção. A presente invenção também fornece métodos de inibir atividade proliferativa de uma célula ou inibir a motilidade celular contatando a célula com um composto da invenção.

A presente invenção fornece métodos de tratar doenças associados com uma série de reação de sinalização de cinase desregulada, incluindo a atividade anormal e/ou superexpressão da proteína cinase, em um indivíduo (por exemplo, paciente) administrando-se ao indivíduo em necessidade de tal tratamento uma dose ou quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica do mesmo. Em algumas modalidades, a cinase desregulada é da família Met (por exemplo, c-Met, Ron, ou Sea). Em algumas modalidades, a cinase desregulada é superexpressa no tecido doente do paciente. Em algumas modalidades, a cinase desregulada é anormalmente ativa no tecido doente do paciente. A desregulação de c-Met, e a série de reação de sinalização de HGF/c-Met é significada incluir a ativação da enzima através de vários mecanismos incluindo, porém não limitados à ativação autócrina e parácrina dependente de HGF, amplificação e superexpressão de gene de *c-Met*, mutações pontuais, deleções, truncações, rearranjo, como também mecanismos de receptor de c-Met anormal e mecanismos reguladores negativos defeituosos.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças tal como câncer, aterosclerose, fibrose pulmonar, fibrose renal e regeneração, doença hepática, distúrbio alérgico, doença inflamatória, distúrbio auto-imune, doença cerebrovascular, doença cardiovascular ou condição associada com transplante de órgão. Em outras modalidades, os compostos da invenção podem ser úteis nos métodos de inibir a metástase e crescimento de tumor de um tumor em um paciente.

Cânceres de exemplo tratáveis pelos métodos aqui incluem câncer de bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer colangiocarcinoma, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de cabe-

ça e pescoço, câncer renal, câncer de fígado, câncer pulmonar, câncer nasofaríngeo, câncer ovariano, câncer pancreático, câncer prostático, câncer da tireoide, osteossarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiossarcoma, MFH/fibrosarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia de célula T do adulto, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mieloide crônica, glioblastoma, astrocitoma, melanoma, mesotelioma ou tumor de Wilm, e similares.

Como aqui usado, o termo "célula" é pretendida referir-se a uma célula que é *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido cortada de um organismo tal como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula *in vitro* pode ser uma célula em uma cultura celular. Em algumas modalidades, uma célula *in vivo* é uma célula que vive em um organismo tal como um mamífero.

Como aqui usado, o termo "contatando" refere-se a trazer junto das porções indicadas em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, "contatando" um composto da invenção com uma proteína cinase inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um ser humano, como também, por exemplo, introduzir um composto da invenção em uma amostra que contém uma preparação purificada ou celular da proteína cinase.

Como aqui usado, o termo "indivíduo" ou "paciente", usado alternadamente, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferivelmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cachorros, gatos, suínos, gados, ovelhas, cavalos ou primatas e ainda mais preferivelmente seres humanos.

Como aqui usado, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal que está sendo procurada em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano por um investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico, que inclui um ou mais dos seguintes:

(1) prevenir a doença; por exemplo, prevenir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar predisposto à doença,

condição ou distúrbio porém, ainda não experimenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença;

(2) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio; e

(3) melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia) tal como diminuindo a gravidade da doença.

Terapia de composto

Um ou mais agentes farmacêuticos adicionais ou métodos de tratamento tal como, por exemplo, quimioterapêuticos, agentes anticâncer, agentes citotóxicos ou terapias anticâncer (por exemplo, radiação, hormônio, etc.), pode ser usado em composto com os compostos da presente invenção para o tratamento das doenças, distúrbios ou condições descritos aqui. Os agentes ou terapias podem ser administrados juntos com os compostos da invenção (por exemplo, combinados em uma única forma de dosagem), ou os agentes ou terapias podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente por rotinas separadas de administração.

Agentes anticâncer adequados incluem agentes de inibição de cinase incluindo trastuzumabe (Herceptina), imatinibe (Gleevec), gefitinibe (Iressa), cloridrato de erlotinibe (Tarceva), cetuximabe (Erbixux), bevacizumabe (Avastina), sorafenibe (Nexavar), sunitinibe (Sutent) e inibidores de RTK descritos em, por exemplo, WO 2005/004808, WO 2005/004607, WO 2005/005378, WO 2004/076412, WO 2005/121125, WO 2005/039586, WO 2005/028475, WO 2005/040345, WO 2005/039586, WO 2003/097641, WO 2003/087026, WO 2005/040154, WO 2005/030140, WO 2006/014325, WO 2005/070891, WO 2005/073224, WO 2005/113494 e Publicação de Pedido de Patentes US N°s 2005/0085473, 2006/0046991 e 2005/0075340.

Agentes anticâncer ou quimioterapêuticos adequados também incluem, por exemplo, agentes de alquilação (incluindo, sem limitação, mostardas

nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas e triazenos) tais como mostarda de uracila, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan[®]), ifosfamida, melfalana, clorambucila, pipobromana, trietileno-melamina, trietileno-tiofosforamina, bussulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina e temozolomida.

Agentes quimioterapêuticos ou outros anticâncer adequados também incluem, por exemplo, antimetabólitos (incluindo, sem limitação, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inibidores de adenosina desaminase) tal como metotrexato, 5-fluorouracila, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina e gencitabina.

Agentes quimioterapêuticos ou outros anticâncer adequados também incluem, por exemplo, certos produtos naturais e seus derivados (por exemplo, alcaloides vinca, antibióticos antitumor, enzimas, linfocinas e epipodofilotoxinas) tais como vimblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol[®]), mitramicina, desóxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginase, interferonas (especialmente IFN- α), etoposídeo e teniposídeo.

Outros agentes citotóxicos incluem navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida e droloxafina.

Da mesma forma adequados são os agentes citotóxicos tal como epidofilotoxina; uma enzima antineoplásica; um inibidor de topoisomerase; procarbazona; mitoxantrona; complexos de coordenação de platina tais como cisplatina e carboplatina; modificadores de resposta biológica; inibidores de crescimento; agentes terapêuticos anti-hormonais; leucovorina; tegafur; e fatores de crescimento hematopoiéticos.

Outro(s) agente(s) anticâncer incluem terapêuticos de anticorpo tal como trastuzumabe (Herceptina), anticorpos para moléculas co-estimuladoras tais como CTLA-4, 4-1BB e PD-1 ou anticorpos para citocinas (IL-10, TGF- β , etc). Outros terapêuticos de anticorpo incluem anticorpos para tirosina cinases e/ou seus ligantes tais como anticorpos anti-HGF e/ou anticorpos anti-c-Met. O termo "anticorpo" é pretendido incluir anticorpos inteiros (por

exemplo, monoclonais, policlonais, quiméricos, humanizados, humanos, etc.) como também fragmentos de ligação de antígeno dos mesmos.

Outros agentes anticâncer da mesma forma incluem aqueles que bloqueiam a migração de célula imune tal como antagonistas para receptores de quimiocina, incluindo CCR2 e CCR4.

Outros agentes anticâncer da mesma forma incluem aqueles que aumentam o sistema imune tais como adjuvantes ou transferência de célula T adotiva.

Outros agentes anticâncer incluem vacinas anticâncer tais como células dendríticas, peptídeos sintéticos, vacinas de DNA e vírus recombinante.

Métodos para a administração segura e eficaz da maioria dos agentes anteriores são conhecidos por aqueles versados na técnica. Além disso, sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos agentes quimioterapêuticos é descrita na "Physicians' Desk Reference" (PDR, por exemplo, edição 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), a descrição da qual é incorporada aqui por referência como se mencionado em sua totalidade.

Formulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem

Quando empregados como farmacêuticos, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas que são uma combinação de um composto da invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável. Estas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica, e podem ser administradas por uma variedade de rotinas, dependendo de se o tratamento local ou sistêmico é desejado e da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo oftálmica e às membranas mucosas incluindo liberação intranasal, vaginal e retal), pulmonar (por exemplo, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica e transdérmica), ocular, oral ou parenteral. Métodos para liberação ocular podem incluir a administração tópica (colírios), subconjuntival, periocular ou injeção intravítrea ou introdução por cateter de balão ou inserções oftálmicas

cirurgicamente colocadas no saco conjuntival. A administração parenteral inclui infusão ou injeção intravenosa, intraarterial, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular; ou intracraniana, por exemplo, administração intratecal ou intraventricular. Administração parenteral pode ser na forma de uma única
5 dose de bolo, ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. Composições farmacêuticas e formulações para administração tópica podem incluir emplastos transdérmicos, unguentos, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, *sprays*, líquidos e pós. Veículos farmacêuticos convencionais, aquosos, pó ou bases oleosas, espessantes, e similares podem ser
10 necessários ou desejáveis.

Esta invenção da mesma forma inclui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da invenção acima em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Na preparação das composições da invenção, o ingrediente
15 ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou incluído dentro de um tal veículo na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semissólido ou líquido que age como um veículo, veículo ou meio para o ingrediente ativo. Desse modo, as composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, sinetes, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), unguentos contendo, por exemplo,
20 até 10% em por peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós empacotados estéreis.

Na preparação de uma formulação, o composto ativo pode ser moído para fornecer o tamanho de partícula apropriado antes de combinar com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, pode ser moído em um tamanho de partícula menor que malha 200. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de
25 partícula pode ser ajustado moendo-se para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo cerca de malha 40.
30

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose,

dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metil celulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes de lubrificação tal como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes de umectação; agentes de emulsificação e suspensão; agentes de preservação tal como metil- e propilidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes flavorizantes. As composições da invenção podem ser formuladas para fornecer liberação rápida, prolongada ou atrasada do ingrediente ativo depois da administração ao paciente empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 100 mg, mais normalmente cerca de 10 a cerca de 30 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitária" referem-se à unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humano e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

Um composto ativo pode ser eficaz em uma ampla faixa de dosagem e é geralmente administrado em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. Será entendido, entretanto, que a quantidade do composto atualmente administrado será normalmente determinada por médico, de acordo com as circunstâncias pertinentes, incluindo a condição a ser tratada, a rotina escolhida de administração, o composto atual administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente, e similares.

Para preparar as composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Ao referir-se a estas composições de pré-formulação como homogêneo, o ingrediente ativo é tipicamente espalhado uniformemente ao longo da composição de forma que a

composição possa ser subdividida facilmente em formas de dosagem unitária igualmente eficaz tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é em seguida subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo de, por exemplo, 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas da presente invenção podem ser revestidos ou de outra maneira compostos para fornecer uma forma de dosagem que proporciona a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um externo, o último sendo na forma de um envelope sobre o anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir a desintegração no estômago e permitir o componente interno passar intacto no duodeno ou ser retardado na liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas entéricas ou revestimentos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como verniz, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oralmente ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes farmacêuticamente aceitáveis, aquosos ou orgânicos ou misturas dos mesmos e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados como supra descrito. Em algumas modalidades, as composições são administradas pela rotina respiratória nasal ou oral para efeito sistêmico ou local. Composições podem ser nebulizadas por uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser ligado a uma tenta de máscaras faciais,

ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. Solução, suspensão ou composições em pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente a partir de dispositivos que liberam a formulação de uma maneira apropriada.

5 A quantidade de composto ou composição administrada a um paciente variará dependendo do qual está sendo administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração, e similares. Em aplicações terapêuticas, composições podem ser administradas a um paciente que já sofre de uma doença
10 em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente interromper os sintomas da doença e suas complicações. Doses eficazes dependerão da condição de doença a ser tratada bem como pelo julgamento do clínico assistente que depende de fatores tal como a gravidade da doença, a idade, peso e condição geral do paciente, e similares.

15 As composições administradas a um paciente podem ser na forma de composições farmacêuticas descritas acima. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais, ou podem ser estéreis filtrados. Soluções aquosas podem ser empacotadas para uso no estado em que se encontra, ou liofilizadas, a preparação liofilizada a
20 ser combinada com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações do composto estará tipicamente entre 3 e 11, mais preferivelmente de 5 a 9 e ainda mais preferivelmente de 7 a 8. Será entendido que o uso de certos excipientes anteriores, veículos ou estabilizadores resultarão na formação de sais farmacêuticos.

25 A dosagem terapêutica dos compostos da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular ao qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, a saúde e condição do paciente, e o diagnóstico do médico prescrevente. A proporção ou concentração de um composto da invenção em uma composição farmacêutica
30 pode variar dependendo de vários fatores incluindo a dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade), e a rotina de administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser fornecidos em uma so-

lução de tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% em p/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dose típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 µg/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dose é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem é provável depender de tais variáveis como o tipo e extensão do progresso da doença ou distúrbio, o estado de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, formulação do excipiente, e sua rotina de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas das curvas de dose-resposta derivadas de sistemas teste de modelo *in vitro* ou animal.

Os compostos da invenção podem da mesma forma ser formulados em composto com um ou mais ingredientes ativos adicionais que podem incluir qualquer agente farmacêutico tais como agentes antivirais, vacinas, anticorpos, realçadores imunes, supressores imune, agentes antiinflamatórios, e similares.

Compostos Rotulados e Métodos de Ensaio

Outro aspecto da presente invenção refere-se à tintura fluorescente, marcação de *spin*, compostos de metal pesado ou radorrotulados da invenção que não seriam úteis apenas no imageamento, mas também em ensaios, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localizar e quantificar o alvo de proteína cinase em amostras de tecido, incluindo ser humano, e para identificar ligantes de cinase por ligação de inibição de um composto rotulado. Consequentemente, a presente invenção inclui ensaios de enzima cinase que contêm tais compostos rotulados.

A presente invenção também inclui compostos isotopicamente rotulados dos compostos da invenção. Um composto "isotopicamente" ou "radorrotulado" é um composto da invenção onde um ou mais átomos são repostos ou substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrado na natureza (isto é, de ocorrência natural). Radionuclídeos adequados que podem ser incorporados em compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados a ^2H (da mesma forma escrito como D

para deutério), ^3H (da mesma forma escrito como T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I .

O radionuclídeo que é incorporado nos compostos radiorrotulados presentes dependerão da aplicação específica desse composto radiorrotulado. Por exemplo, para rotulagem de enzima de IDO *in vitro* e ensaios de competição, compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S ou geralmente serão muito úteis. Para aplicações de radioimageamento ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br geralmente serão muito úteis.

É compreendido que um "radiorrotulado" ou "composto radiorrotulado" é um composto que tem incorporado pelo menos um radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é selecionado a partir do grupo que consiste em ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

Métodos sintéticos para incorporar radioisótopos em compostos orgânicos são aplicáveis a compostos da invenção e são bem conhecidos na técnica.

Um composto radiorrotulado da invenção pode ser utilizado em um ensaio de avaliação para identificar/avaliar os compostos. Em termos gerais, um composto recentemente sintetizado ou identificado (isto é, composto teste) pode ser avaliado quanto a sua capacidade de reduzir a ligação do composto radiorrotulado da invenção à enzima. Consequentemente, a capacidade de um composto teste competir com o composto radiorrotulado para ligação à enzima correlaciona-se diretamente à sua afinidade de ligação.

Kits

A presente invenção da mesma forma inclui *kits* farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças, tal como câncer e outras doenças referidas aqui, que incluem um ou mais recipientes que contêm uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Tais *kits* também podem incluir, se desejado, um ou mais dos vários componentes de *kit* farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será facilmente aparente para

aqueles versados na técnica. Instruções, como suplementos ou como rótulos, indicando quantidades dos componentes a ser administrados, normas para administração e/ou normas para misturar os componentes, também podem ser incluídas no *kit*.

- 5 A invenção será descrita em maiores detalhes por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos ilustrativos, e não são pretendidos limitar a invenção de qualquer maneira. Aqueles versados na técnica facilmente reconhecerão uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser mudados ou modificados para pro-
10 duzir essencialmente os mesmos resultados. Os compostos dos Exemplos foram constatados ser inibidores de c-Met de acordo com um ou mais dos ensaios aqui fornecidos.

EXEMPLOS

- 15 Experimentais para compostos da invenção são fornecidos abaixo. Em alguns exemplos, o produto bruto é uma mistura de regioisômeros. Tipicamente, estes isômeros são separados em uma escala preparativa por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia instantânea (sílica-gel) como indicado nos Exemplos. As condições de coluna de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa preparativa
20 típica (RP-HPLC) são como segue:

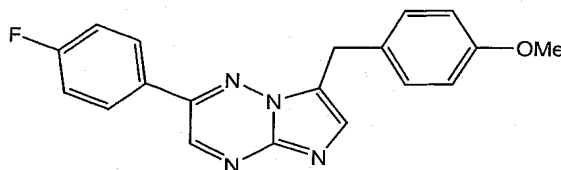
- pH = 2 purificações: Waters Sunfire® C₁₈ 5 µm, coluna de 19 x 100 mm, eluindo com fase móvel A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) em água e fase móvel B: 0,1% de TFA em acetonitrila; a taxa de fluxo é 30 ml/m, o gradiente de separação é otimizado por cada composto utilizando o
25 protocolo Compound Specific Method Optimization como descrito na literatura ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)].

- pH = 10 purificações: Waters XBridge C₁₈ 5 µm, coluna de 19 x
30 100 mm, eluindo com fase móvel A: 0,15% de NH₄OH em água e fase móvel B: 0,15% de NH₄OH em acetonitrila; a taxa de fluxo foi 30 ml/m, o gradiente de separação é otimizado por cada composto utilizando o protocolo Com-

pound Specific Method Optimization como descrito na literatura ["Preparative LCMS Purificação: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)].

Os isômeros separados são submetidos tipicamente à espectrometria de massa de cromatografia líquida analítica (LCMS) quanto a pureza sob as seguintes condições: Instrumento; Agilent série 1100, LC/MSD, Coluna: Waters Sunfire® C₁₈ 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Tampões: fase móvel A: 0,025% de TFA em água e fase móvel B: 0,025% de TFA em acetonitrila; gradiente 2% a 80% de B em 3 minutos com taxa de fluxo 1,5 mL/minuto. Os dados de tempo de retenção (R_t) nos Exemplos referem-se a estas condições de LC/MS analíticas a menos que de outra maneira especificado.

Exemplo 1: 2-(4-Fluorofenil)-7-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



Etapa 1. 2,2-Dietóxi-1-(4-fluorofenil)etanona

Uma mistura de 1-(4-fluorofenil)-2,2-diidroxietanona (4,0 g, 0,024 mol), ortoformiato de etila (7,3 g, 49 mmols) e monoidrato de ácido *p*-toluenosulfônico (200 g, 1,05 mol) em diclorometano (50 mL) foi refluxada durante 40 minutos. Depois de resfriar em temperatura ambiente (TA), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com diclorometano para produzir o produto desejado (5,2 g). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,18 - 8,25 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,58 - 3,82 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 2. 6-(4-Fluorofenil)-1,2,4-triazin-3(2H)-ona

Uma mistura de 2,2-dietóxi-1-(4-fluorofenil)etanona (5,2 g, 23 mmols), cloridrato de semicarbazida (2,6 g, 24 mmols) em etanol (50 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, e em seguida aquecida a 80°C durante 5 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo resultante foi dissolvido em ácido acético (50 mL), que foi aquecido a 130°C durante 6 horas. Depois de resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão re-

duzida. O resíduo foi triturado com éter etílico, filtrado e lavado com éter dietílico, e em seguida hexanos. O material cristalino foi coletado e secado sob alto vácuo para produzir o produto desejado. (4,2 g, 96%) LCMS: (M+H) = 192,1.

5 Etapa 3. 3-Cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina

Uma mistura de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (1,0 g, 5,23 mmols) e cloreto de fosforila (8,0 mL) em clorofórmio (5,0 mL) foi aquecida sob condições de refluxo durante a noite. Depois de resfriar, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (60 mL), e foi vertido em gelo com agitação. A mistura foi neutralizada com 2N de carbonato de potássio aquoso e filtrada através de uma almofada de Celite. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 × 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para produzir o produto desejado. (600 mg, 54,6%) ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,88 (s, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 2H). LCMS: (M+H) = 210,1/212,1.

Etapa 4. 6-(4-Fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

20 O gás de amônia foi borbulhado através de uma solução de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (600 mg, 0,0029 mol) em tetra-hidrofurano (8 mL) durante 5 minutos a -40°C. A mistura reacional foi selada e aquecida a 50°C durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto desejado (550 mg), que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 209,1.

Etapa 5. 3-(4-Metoxifenil)propanal

Uma solução de dimetil sulfóxido (5,1 mL) em diclorometano (10 ml) foi adicionada a uma solução agitada de cloreto de oxalila (3,0 mL, 36 mmols) em diclorometano (40 ml) a -78°C durante 30 minutos. Na conclusão da adição, a mistura foi agitada a -78°C durante 5 minutos, seguida por adição de uma solução de 4-metoxibenzenopropanol (3,0 g, 18 mmols) em diclorometano (20 ml) a -78°C durante 30 minutos. A mistura resultante foi agi-

tada a -78°C durante 40 minutos. Em seguida, trietilamina (15 mL, 110 mmol) foi adicionada gota a gota durante 10 minutos. A mistura resultante foi permitida aquecer a 0°C e agitada a esta temperatura durante 1 hora. Foi diluída com diclorometano (30 mL) e extinguida com água (15 mL). Os extra-

5 tos orgânicos foram separados, lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos (gradiente: 3 minutos: 0/100 a 23 minutos: 20/80) para proporcionar o produto desejado (1,50 g, 51%).

10 Etapa 6. 2-Cloro-3-(4-metoxifenil)propanal

N-Clorossuccinimida (980 mg, 0,0073 mol) foi adicionada a uma mistura de 3-(4-metoxifenil)propanal (1,0 g, 6,1 mmols) e D-prolina (40 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (10 mL, 200 mmols) a 0°C . A mistura reacional foi aquecida em TA depois de 1 hora, extinguida com água e extraída com

15 diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos para produzir o produto desejado (860 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,52 (s, 1H), 7,18 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,80

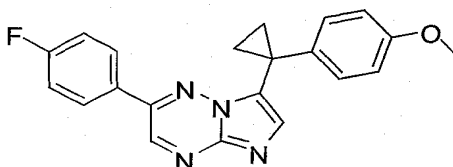
20 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,02 (m, 1H).

Etapa 7. 2-(4-Fluorofenil)-7-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina

Uma mistura de cloridrato de 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,2 mmol) e 2-cloro-3-(4-metoxifenil)propanal (48 mg, 0,24 mmol) em álcool terc-amílico (1 mL) foi aquecida a 130°C durante 4 horas. Depois

25 de resfriar, a mistura foi purificada por HPLC preparativa para proporcionar o produto desejado. (7,1 mg) LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 335,1$.

Exemplo 2: 2-(4-Fluorofenil)-7-[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]-triazina



Etapa 1. 1-Metóxi-4-1-[(E)-2-metoxivinil]ciclopropilbenzeno

1,0 M de *terc*-butóxido de potássio em tetra-hidrofurano (THF) (6,8 mL, 6,8 mmols) foi adicionado lentamente a uma suspensão de cloro (metoximetil)trifenilfosforano (2,3 g, 6,8 mmols) em THF (6,0 mL, 74 mmols) a -10°C, e em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 1-(4-Metoxifenil)ciclopropanocarbaldeído (300 mg, 1,7 mmol) em THF (2,0 mL) foi em seguida adicionado gota a gota à mistura reacional a 0°C, e agitado em TA durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma almofada de sílica-gel eluindo com diclorometano. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos (0-10%) para proporcionar o produto desejado.

Etapa 2. [1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]acetaldeído

1N de HCl (3,0 mL) foi adicionado a uma solução de 1-metóxi-4-1-[(E)-2-metoxivinil]ciclopropilbenzeno (350 mg, 1,7 mmol) em tetra-hidrofurano (5,0 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, e em seguida ácido clorídrico concentrado (0,2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos (0-10%) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 190,9.

Etapa 3. Cloro[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]acetaldeído

L-Prolina (10 mg, 0,1 mmol) foi adicionada a uma solução de [1-(4-metoxifenil)ciclopropil]acetaldeído (100 mg, 0,53 mmol) em clorofórmio (1 mL) a 0°C seguida por adição de *N*-clorossuccinimida (84 mg, 0,63 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com hexanos e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos (0-10%) para proporcionar o produto desejado.

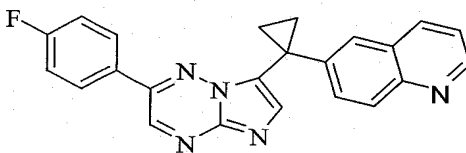
Etapa 4. 2-(4-Fluorofenil)-7-[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]

-triazina

Uma mistura de 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (20,1 mg, 0,106 mmol) e cloro[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]acetaldeído (53 mg, 0,24 mmol) em álcool isopropílico (0,6 mL) foi aquecido durante a noite a 90°C.

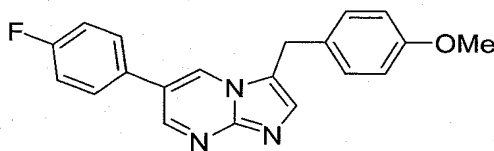
- 5 Depois de resfriar, a mistura foi diluída com metanol e foi purificada por RP-HPLC guiada por massa para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 361,1.

Exemplo 3: 6-(1-(2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il)ciclopropil)quinolina



- 10 Este composto foi preparado utilizando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 2. LCMS: (M+H) = 382,0.

Exemplo 4: 6-(4-Fluorofenil)-3-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Etapa 1. 2-Cloro-5-(4-fluorofenil)pirimidina

- 15 Uma mistura de 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg, 2 mmols), ácido 4-fluorofenilborônico (430 mg, 3,1 mmols), complexo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (1:1) (210 mg, 0,26 mmol) e carbonato de potássio (1,8 g, 13 mmols) em 1,4-dioxano (6 mL) foi irradiada sob micro-onda a 120°C durante 30 minutos. Depois de resfriar, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos para produzir o produto dese-
- 20 jado. (376 mg) LCMS: (M+H) = 209,0.

Etapa 2. 5-(4-Fluorofenil)pirimidin-2-amina

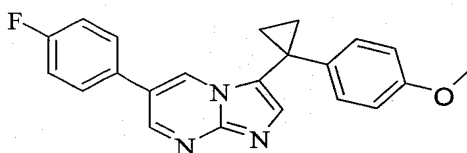
- 2-Cloro-5-(4-fluorofenil)pirimidina (376 mg) em 7M de amônia em metanol (10 mL) em um tubo selado foi aquecido durante a noite a 50°C.
- 25 Depois da concentração, o produto foi obtido (360 g), que foi usado na pró-

xima etapa reacional sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 190,1.

Etapa 3. 6-(4-Fluorofenil)-3-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirimidina

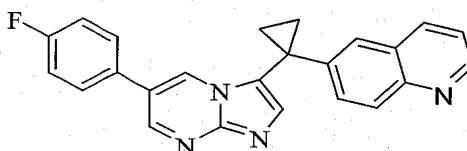
Uma mistura de 5-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (50 mg, 0,3 mmol),
2-cloro-3-(4-metoxifenil)propanal (52 mg, 0,26 mmol) em álcool *terc*-amílico (1,0
5 mL) em um frascote reacional selado foi aquecida a 130°C durante 3 ho-
ras. Depois de resfriar, a mistura foi purificada por HPLC preparativa para
proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 334,0.

Exemplo 5: 6-(4-Fluorofenil)-3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]
pirimidina



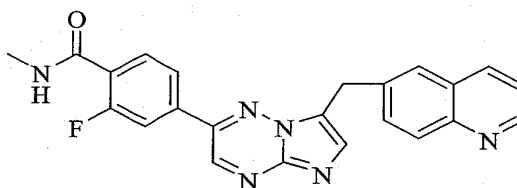
10 Este composto foi preparado utilizando procedimentos análogos
àqueles para o Exemplo 4. LCMS: (M+H)⁺ = 360,1.

Exemplo 6: 6-(1-(6-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil) qui-
nolina



15 Este composto foi preparado utilizando procedimentos análogos
àqueles para o Exemplo 4. LCMS: (M+H)⁺ = 381,0.

Exemplo 7: 2-Flúor-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] tria-
zin-2-il]benzamida



Etapa 1. 4-Bromo-3-flúor-N-metóxi-N-metilbenzamida

20 Cloreto de oxalila (38,1 mL, 450 mmols) foi adicionado lenta-
mente a uma mistura de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (49,3 g, 225

mmols) em diclorometano (300 mL). Subsequentemente, N,N'-dimetilformamida (1,0 mL) foi adicionada, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e coevaporada com tolueno 3 vezes. O resíduo
5 foi em seguida dissolvido em diclorometano (100 mL). A solução foi adicionada gota a gota a uma mistura de cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (30,7 g, 315 mmols) e carbonato de potássio (120 g, 900 mmols) em diclorometano (300 mL) e água (300 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A camada orgânica foi separada. A
10 camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 × 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o produto. (58,5 g) LCMS: (M+H) = 261,9/263,9.

Etapa 2. 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)etanona

15 Em uma solução de 4-bromo-3-flúor-N-metóxi-N-metilbenzamida (58,5 g, 223 mmols) em tetra-hidrofurano (500 mL) foram adicionados 3M de cloreto de metilmagnésio em THF (125 mL, 380 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 0°C, e foi extinguida com solução de cloreto de amônio aquosa fria (150 mL). A camada orgânica foi separada e
20 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em acetato de etila (100 mL). A camada aquosa foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 × 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura e secados em sulfato de magnésio. Filtração e concentração sob pressão reduzida produziram o produto (48,4 g), que foi usa-
25 do na próxima etapa reacional sem outra purificação.

Etapa 3. (4-Bromo-3-fluorofenil)(oxo)acetaldeído e 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-diidroxietanona

Em uma solução de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (9,0 g, 41 mmols) em dimetil sulfóxido (40 mL) foi adicionada lentamente uma solução
30 aquosa a 48% de brometo de hidrogênio (14 mL). A mistura reacional foi agitada a 60°C durante a noite, e em seguida resfriada em temperatura ambiente, vertida em água gelada. O precipitado foi filtrado e lavado com água,

e o sólido foi secado durante a noite sob vácuo para obter 8,1 g de produto desejado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila 3 vezes. Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, secados, filtrados e concentrados para produzir um 2,2 g adicionais do produto desejado. (10,3 g total).

Etapa 4. 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dietoxietanona

Em uma mistura de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-diidroxietanona ou 4-bromo-3-fluorofenil(oxo)acetaldeído (7,0 g, 28 mmols) em tolueno (50 mL), foram adicionados ortoformiato de etila (12 mL, 70 mmols) e ácido *p*-toluenossulfônico (200 mg, 1 mmol). A mistura reacional foi refluxada durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada em TA, diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio aquoso, água, salmoura e secada em sulfato de magnésio. Concentração sob pressão reduzida produziu o produto desejado, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 5. 6-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Uma mistura de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dietoxietanona (15,2 g, 50 mmols), bicarbonato de aminoguanidina (10,2 g, 75 mmols) e hidróxido de potássio (6,6 g, 100 mmols) em etanol (200 mL) e água (4 mL) foi refluxada durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com acetonitrila e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 mL), lavado com água, salmoura e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (50 mL). À solução foi adicionado 0,2N de ácido clorídrico (50 mL). A mistura resultante foi aquecida a 110°C durante 8 horas e resfriada com um banho de gelo-água. O precipitado que formou-se foi coletado por filtração e lavado com isopropanol, para produzir o produto desejado. (5,5 g, 41%) LCMS: (M+H) = 286,8/288,8. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,60 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).

Etapa 6. 3-quinolin-6-ilpropanal

Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (480 mg, 0,52 mmol) e tetrafluoroborato de tri-*tert*-butil-fosfônio (300 mg, 1,0 mmol) em um frasco, foram

evacuados e recarregados com nitrogênio (2 vezes). 1,4-Dioxano (31 mL) foi adicionado seguido por adição sucessiva de 6-bromoquinolina (7,2 g, 35 mmols), 2-propen-1-ol (4,7 mL, 69 mmols) e N-ciclo-hexil-N-metil-ciclo-hexa-
 5 com nitrogênio (2 vezes). A mistura reacional foi agitada a 30°C durante 24 horas. Éter dietílico (30 mL) foi adicionado à mistura reacional, e em seguida filtrado e lavado com éter dietílico. O extrato orgânico foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos (0-50%), para proporcionar o produto
 10 desejado. (~55%) LCMS: (M+H) = 186,0; (M+H₂O+H)⁺ = 204,0.

Etapa 7. 2-cloro-3-quinolin-6-ilpropanal

L-Prolina (410 mg, 3,5 mmols) foi adicionada a uma solução de 3-quinolin-6-ilpropanal (3,27 g, 17,6 mmols) em clorofórmio (39 mL) a 0°C, seguida por adição de N-clorossuccinimida (2,48 g, 18,5 mmols), e a mistura
 15 reacional foi aquecida lentamente em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, monitorando por LCMS. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica-gel com acetato de etila em hexano (0-50%) para produzir o produto desejado. (95%) LCMS: (M+H+H₂O) = 237,9/239,9.

20 Etapa 8. 6-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metil-quinolina

Uma mistura de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (800 mg, 2,97 mmols) e 2-cloro-3-quinolin-6-ilpropanal (784 mg, 3,57 mmols) em álcool isopropílico (10,0 mL) em um tubo selado, foi aquecida a 110°C
 25 durante 48 horas. Depois que a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, o produto foi precipitado e coletado por filtração. O licor-mãe foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com bicarbonato de sódio aquoso, água, salmoura, secado em sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em uma coluna
 30 de sílica-gel com metanol em diclorometano (0-6%) para produzir o produto desejado. (65%) LCMS: (M+H) = 434,0/436,0.

Etapa 9. 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] ben-

zo-nitrila

Cianeto de zinco (131 mg, 1,11 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (35 mg, 0,038 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis (difenilfosfina) (78,5 mg, 0,136 mmol) e *N,N,N',N'*-Tetrametiletilenodiamina (0,22 mL, 1,4 mmol) foram adicionados sucessivamente a uma mistura de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (480 mg, 1,10 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (8,7 mL) em um tubo de micro-ondas. O tubo foi selado e desgaseificado três vezes e aquecido a 160°C sob irradiação de micro-ondas durante 500 s. A maior parte do solvente foi removida sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com bicarbonato de sódio aquoso, água e salmoura e secado em sulfato de magnésio. Filtração e concentração proporcionaram um resíduo que foi purificado em uma coluna de sílica-gel com metanol em diclorometano (0-6%), para produzir o produto desejado. (90%) LCMS: (M+H) = 381,0.

Etapa 10. Ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico

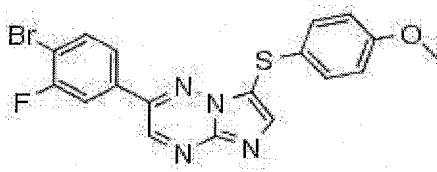
2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrila (750 mg, 2 mmols) em uma solução concentrada de ácido clorídrico (5,0 mL, 53 mmols) e água (1,0 mL) foi agitado durante a noite a 105°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com água e filtrado para fornecer o produto bruto que foi diretamente usado na próxima etapa reacional sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 400,0.

Etapa 11. 2-Flúor-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

Ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (0,350 g, 0,876 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio (540 mg, 1,0 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) foram agitados em temperatura ambiente durante 3 minutos. Uma solução de 2M de metilamina em THF (3,0 mL) foi adicionada lentamente a 0°C, seguida por trietilamina (0,61 mL, 4,4 mmols), e a mistura reacional foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi con-

centrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido amarelo. Água (1,0 mL) foi adicionada, e o sólido foi filtrado e lavado com acetonitrila e água. O sólido amarelo (260 mg) foi mostrado ser o produto desejado por LCMS como a base livre. O sólido foi em seguida tratado com 1,05 equivalente de ácido clorídrico, para formar o sal de ácido clorídrico. O licor-mãe também foi purificado por HPLC preparativa para produzir outra batelada do produto. (~ 90%) LCMS: (M+H) = 413,0.

Exemplo 8: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



10

Etapa 1. 1-[(2,2-dimetoxietil)tio]-4-metoxibenzeno

Em uma solução resfriada com gelo de etóxido de sódio (3,26 g, 48,0 mmols) em etanol (25,0 mL) foi adicionado 4-metoxibenzenotiol lentamente (6,73 g, 48,0 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 15 minutos. 2-Bromo-1,1-dimetoxietano (5,64 mL, 48,0 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi refluxada durante 2 horas. Depois do precipitado ter sido isolado por filtração, o licor-mãe foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com éter dietílico (100 mL) e lavado com água e salmoura, secado em sulfato de sódio, filtrado e concentrado para produzir o produto bruto desejado (11,0 g), que foi diretamente usado na próxima etapa reacional sem outra purificação. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,40 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 3,01 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

15

20

Etapa 2. [(4-metoxifenil)tio]acetaldeído

1-[(2,2-Dimetoxietil)tio]-4-metoxibenzeno (11,0 g) foi dissolvido em 1% de ácido clorídrico aquoso (60 mL) e acetona (30 mL). A mistura reacional foi refluxada durante 2 horas. Acetona foi removida sob pressão reduzida, e o resíduo foi neutralizado com bicarbonato de sódio aquoso e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio,

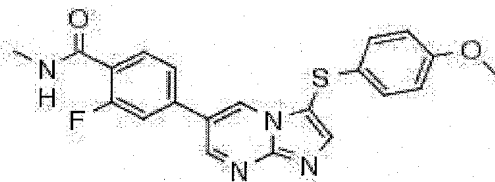
25

filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel com 20% de acetato de etila em hexanos para proporcionar o produto desejado (8,5 g, 97%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,55 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H).

Etapa 3. 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina

Em uma mistura reacional resfriada (0°C) de [(4-metoxifenil) tio]acetaldeído (36,4 mg, 0,2 mmol) e *D*-prolina (4,6 mg, 0,04 mmol) em clorofórmio (1,2 mL) foi adicionada *N*-clorossuccinimida. (26,7 mg, 0,2 mmol). A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 30 minutos, em seguida gradualmente aquecida em TA durante 2 horas. À mistura reacional foi adicionado [6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (26,9 mg, 0,1 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em isopropanol (2 mL) e aquecido a 100°C durante a noite. Depois de resfriar, a mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi purificado por RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 431,0$.

Exemplo 9: 2-Flúor-4-(3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-*N*-metilbenzamida



Etapa 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-flúor-*N*-metilbenzamida

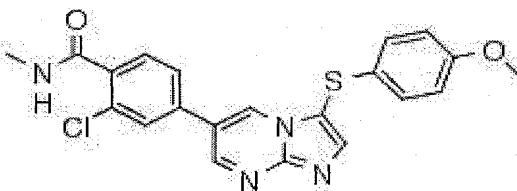
Uma mistura de 4-bromo-2-flúor-*N*-metilbenzamida (900 mg, 3,9 mmols), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (710 mg, 3,2 mmols), tetracis(trifenilfosfina)paládio (100 mg, 0,1 mmol) e carbonato de potássio (1,3 g, 9,7 mmols) em tolueno (6,0 mL), e etanol (3,0 mL) e água (3,0 mL) foram aquecidos a 110°C durante 2 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura reacional foi extinguida com água e extraída com éter dietílico.

lico. O sólido foi filtrado e lavado com água e éter dietílico, para proporcionar o produto desejado (720 mg).

Etapa 2. 2-flúor-4-(3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida

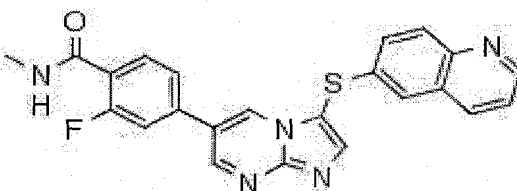
5 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 8. LCMS: (M+H) = 409,0.

Exemplo 10: 2-cloro-4-3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il-N-metilbenzamida



10 Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 8. LCMS: (M+H) = 425,0/427,0.

Exemplo 11: 2-Flúor-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. 2-flúor-4-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il-N-metilbenzamida

15 Uma mistura de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida (123 mg, 0,5 mmol) e cloroacetaldeído (0,318 mL, 2,5 mmols) em álcool isopropílico (4 mL) foi agitada a 90°C durante 4 horas. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo foi triturado com acetato de etila e hexanos. O sólido formado foi coletado e secado sob pressão reduzida para produzir o produto desejado (120 mg, 88,8%). LCMS: (M+H) = 271,0.

20 Etapa 2. 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-flúor-N-metilbenzamida

Bromo (17,4 µL, 0,338 mmol) foi adicionado a uma mistura de acetato de sódio (40,3 mg, 0,491 mmol) e 2-flúor-4-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-

il-N-metilbenzamida (83,0 mg, 0,307 mmol) em ácido acético (2,6 mL), e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio saturado e salmoura, secado em sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com acetato de etila em diclorometano (0-50%) para proporcionar o produto desejado (95 mg, 88,6%). LCMS: (M+H) = 348,8/350,9.

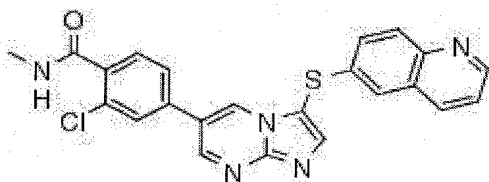
Etapa 3. quinolina-6-tiol

Em uma solução de 6-bromoquinolina (0,81 g, 3,89 mmols) em *N,N*-dimetilacetamida (4 mL) foi adicionado mercapteto de metila de sódio (2,0 g, 28,5 mmols). A mistura foi aquecida a 150°C durante 2 horas. Depois de resfriar, a mistura foi diluída com acetato de etila e neutralizada com 1N de ácido clorídrico aquoso. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. (0,50 g, 79%) LCMS: (M+H)⁺ = 161,9.

Etapa 4. 2-flúor-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

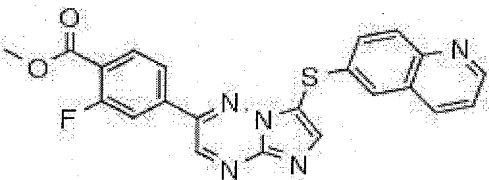
N,N-Di-isopropiletilamina (70 µL, 0,4 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (4,58 mg, 0,0050 mmol) e (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (5,79 mg, 0,010 mmol) foi adicionado sucessivamente a uma solução de uma de 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-flúor-N-metilbenzamida (69,8 mg, 0,2 mmol) em 1,4-dioxano (0,42 mL) em um tubo de micro-ondas. O tubo foi selado e desgaseificado três vezes, e aquecido a 100°C durante a noite. Depois de resfriar, a mistura reacional foi diluída com metanol e filtrada. O filtrado foi purificado por RP-HPLC (pH 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 430,0.

Exemplo 12: 2-cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 11. LCMS: (M+H) = 446,0

Exemplo 13: 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metila



5 Etapa 1. 6-[(2,2-dimetoxietil)tio]quinolina

Em uma solução de 6-bromoquinolina (0,832 g, 4,0 mmols) em *N,N*-dimetilacetamida (4,0 mL) foi adicionado mercapteto de metila de sódio (0,841 g, 12,0 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 150°C durante 2 horas. Depois de resfriar, 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1,41 mL, 12,0 mols) foi em seguida adicionado, e a mistura reacional foi diluída com etanol (5 mL) e aquecida a 80°C durante 1 hora. Depois que o sal precipitado foi isolado por filtração, o licor-mãe foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com éter dietílico (50 mL), lavado com água, salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi diretamente usado na próxima etapa reacional sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 249,9.

Etapa 2. (quinolin-6-iltio)acetaldeído

6-[(2,2-Dimetoxietil)tio]quinolina (1,0 g) foi dissolvido em 1N de ácido clorídrico aquoso (6 mL) e acetona (3 mL). A mistura reacional foi refluxada durante 3 horas. Acetona foi removida sob pressão reduzida. A camada aquosa foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em

sílica-gel com 20% de acetato de etila em hexanos para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 204,0; (M+H₂O) = 221,9; (M+MeOH) = 236,0.

Etapa 3. 4-acetil-2-fluorobenzonitrila

N,N,N',N'-Tetrametiletilenodiamina (0,667 mL, 4,42 mmols), cianeto de zinco (1,46 g, 12,4 mmols), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (54,05 mg, 0,059 mmol) e (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis (difenilfosfina) (124,3 mg, 0,215 mmol) foram adicionados sucessivamente a uma solução de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (4,34 g, 20,0 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) em um tubo de micro-ondas. O tubo foi selado e desgaseificado três vezes e aquecido a 160°C sob irradiação de micro-ondas com um tempo de retenção de 240 s e entrada de força máxima de 300 Watts. Depois de resfriar, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite com uma camada fina de sílica-gel no diclorometano usando mediano como o eluente. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com acetato de etila em hexanos (0-40%) para produzir o produto desejado. (3,20 g, 98,1%).

Etapa 4. ácido 4-acetil-2-fluorobenzoico

Uma suspensão de 4-acetil-2-fluorobenzonitrila (2,42 g, 14,8 mmols) em ácido clorídrico aquoso (20%, 100 mL) foi refluxada (temperatura de banho de óleo: 110°C) durante a noite. Depois de resfriar, os cristais formados foram coletados por filtração e secados para produzir o produto desejado (2,16 g). O licor-mãe foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água e filtrado para produzir 300 mg do produto desejado. (2,46 g, 91%) LCMS (M+H)=182,9.

Etapa 5. 4-acetil-2-fluorobenzoato de metila

Ácido 4-acetil-2-fluorobenzoico (46,1 mmols, 0,0461 mol) em diclorometano (30 mL) foi tratado com cloreto de oxalila (7,8 mL, 92 mmols) e *N,N*-dimetilformamida (0,2 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL, 0,78 mol) e resfriada a 0°C. Uma solução de metanol (4,7 mL) e trietilamina

(16 mL, 120 mmols) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, lavada com água, 1N de ácido clorídrico aquoso e salmoura. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com 20% de acetato de etila em hexanos para proporcionar o produto desejado. (5,64 g, 62,4%).

Etapa 6. 2-flúor-4-(oxoacetil)benzoato de metila

Uma mistura de 4-acetil-2-fluorobenzoato de metila (1,6 g, 8,2 mmols) e 8,8M de brometo de hidrogênio em água (2,8 mL) em dimetil sulfóxido (20 mL), foi agitada durante a noite a 60°C. Depois de resfriar, a mistura foi vertida em gelo-água. A mistura reacional foi extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados para produzir o produto desejado que foi usado na próxima etapa reacional sem outra purificação. (1,60 g, 93,3%).

Etapa 7. 4-(dietoxiacetil)-2-fluorobenzoato de metila

Uma mistura de 2-flúor-4-(oxoacetil)benzoato de metila (6,0 g, 0,028 mol), ortoformiato de etila (12,0 mL, 0,071 mol) e monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (200 mg) em tolueno (60 mL) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. Depois de resfriar, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto desejado que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 8. 2-flúor-4-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]benzoato de metila

4-(Dietoxiacetil)-2-fluorobenzoato de metila (3,0 g, 0,01 mol) foi dissolvido em etanol (30 mL). Tiosemicarbazida (1,2 g, 0,013 mol) e monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (100 mg) foram adicionados à mistura reacional. A mistura reacional foi aquecida a 90°C durante 2 horas. Depois de resfriar a mistura reacional em temperatura ambiente, iodeto de metila (3 mL, 0,05 mol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em TA durante 2 horas, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em ácido acético (50 mL) e aquecido a 60°C durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendi-

do em metanol, e o precipitado foi coletado por filtração e secado sob pressão reduzida para produzir o produto desejado. (1,2 g, 41%).

Etapa 9. 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)-2-fluorobenzoato de metila

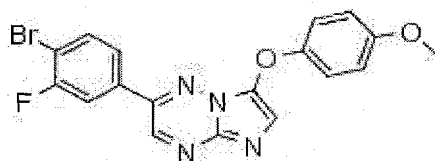
Em uma solução de 2-flúor-4-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il] benzoato de metila (1,2 g, 4,3 mmols) em diclorometano (90 mL) a 0°C foi adicionada lentamente uma solução de ácido *m*-cloroperbenzoico (1,5 g, 6,4 mmols) em diclorometano (5,0 ml). A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 2 horas e extinguida com tiosulfato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água, salmoura, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário desejado. LCMS: 295,9 (M+H).

Uma mistura do intermediário anterior com uma solução de 2M de amônia em álcool isopropílico (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido formado foi coletado por filtração e lavado com isopropanol, para fornecer o produto desejado. (700 mg, 60%) LCMS: 248,9, 267,0.

Etapa 10. 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metila

Em uma mistura resfriada (0°C) de (quinolin-6-iltio)acetaldeído (40,6 mg, 0,2 mmol) e *D*-prolina (4,6 mg, 0,04 mmol) em clorofórmio (1,0 mL), foi adicionada *N*-clorossuccinimida (26,7 mg, 0,2 mmol) com agitação. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, em seguida gradualmente aquecida em temperatura ambiente durante 2 horas. À mistura foi adicionado 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)-2-fluorobenzoato de metila (24,8 mg, 0,1 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em isopropanol (2 mL) e aquecido a 100°C durante a noite. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi purificado por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 432,3.

Exemplo 14: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-7-(4-metoxifenóxi)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



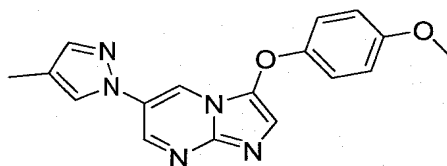
Etapa 1. (4-metoxifenóxi)acetaldeído

1-(2,2-Dietoxietóxi)-4-metoxibenzeno (4,8 g, 20 mmols) foi dissolvido em 1% de HCl aquoso (30 mL) e acetona (15 mL). A mistura reacional foi aquecida e refluxada durante 2 horas. Acetona foi removida sob pressão reduzida. A mistura aquosa foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi secado sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. (3,30 g, 99,3%).

10 Etapa 2. 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-7-(4-metoxifenóxi)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina

Em uma mistura resfriada (0°C) de (4-metoxifenóxi)acetaldeído (33,2 mg, 0,2 mmol) e *D*-prolina (4,6 mg, 0,04 mmol) em clorofórmio (1,0 mL) foi adicionada *N*-clorossuccinimida (26,7 mg, 0,2 mmol) com agitação. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, em seguida gradualmente aquecida em temperatura ambiente durante 2 horas. À mistura reacional foi adicionada 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (26,9 mg, 0,1 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora, e em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em isopropanol (2 mL) e aquecido a 100°C durante a noite. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi purificado por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 415,0/416,9.

Exemplo 15: 3-(4-Metoxifenóxi)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



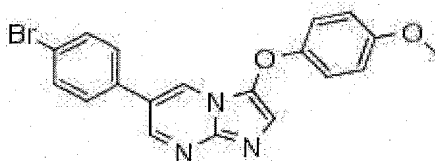
Etapa 1. 5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina

Uma suspensão de 4-metil-1H-pirazol (0,72 g, 0,0088 mol), 5-bromopirimidin-2-amina (1,3 g, 7,3 mmols), iodeto de cobre(I) (58,2 mg, 0,306 mmol), N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,193 mL, 1,22 mmol), carbonato de potássio (1,77 g, 12,8 mmols) em N,N-dimetilformamida (5,0 mL) foi irradiada sob micro-ondas a 180°C durante 1 hora. Depois de resfriar, a mistura foi purificada por cromatografia em sílica-gel com metanol em cloreto de metileno (0-10%) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 176,0.

Etapa 2. 3-(4-metoxifenóxi)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 14. LCMS: (M+H) = 322,0.

Exemplo 16: 6-(4-Bromofenil)-3-(4-metoxifenóxi)imidazo[1,2-a]pirimidina



Etapa 1. (2Z)-2-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)acrilaldeído

Cloreto de fosforila (55,0 mL, 590 mmols) foi adicionado gota a gota a N,N-dimetilformamida (80,0 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada a 0°C durante um adicional de 30 minutos, depois dos quais ácido 4-bromofenilacético (43,0 g, 200 mmols) foi adicionado porção a porção. A mistura resultante foi aquecida durante a noite a 70°C. Depois de resfriar, a mistura reacional foi adicionada lentamente a uma mistura de gelo e água com resfriamento externo. Foi adicionado gelo com intermitência para man-

ter a temperatura $< 10^{\circ}\text{C}$. Quando a extinção foi concluída, carbonato de potássio e gelo foram adicionados lentamente até que o pH 11 tenha sido obtido. Foram adicionadas pequenas quantidades de etanol para controlar a espumação. À mistura alcalina foi adicionado tolueno (120 mL), e a mistura reacional foi refluxada durante 1,5 hora e resfriada em temperatura ambiente. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2×50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano/hexanos para produzir o produto desejado. (26,5 g, 52%) LCMS: (M+H) = 281,0/283,0.

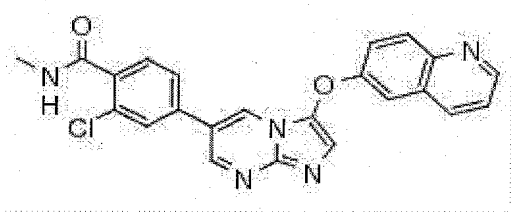
Etapa 2. 5-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina

Uma mistura de (Z)-2-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)acrilaldeído (1,27 g, 5 mmols), cloridrato de guanidina (0,525 g, 5,5 mmols) e carbonato de potássio (1,38 g, 10 mmols) em etanol (10 mL) foi aquecida durante a noite a 80°C . Depois de resfriar, a mistura reacional foi filtrada, lavada com metanol e água e secada sob alto vácuo para produzir o produto desejado (1,2 g, 96%). LCMS: (M+H) = 249,9/251,9.

Etapa 3. 6-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenóxi)imidazo[1,2-a]pirimidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 14. LCMS: (M+H) = 395,9/397,9.

Exemplo 17: 2-cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-ilóxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. 6-(2,2-dimetoxietóxi)quinolina

Em uma solução resfriada (0°C) de quinolin-6-ol (5,81 g, 40 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (30 mL) foi adicionada uma solução de 1M de hexametildissilazano de sódio lentamente em THF (40 mL, 40 mmols). A mistura foi agitada durante 15 minutos depois dos quais, 2-bromo-1,1-dime-

toxietano (5,18 mL, 44 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi em seguida refluxada durante 6 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com éter dietílico (100 mL) e lavado com água, salmoura, secado em sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi
 5 purificado por cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos. (0-50%) para produzir o produto desejado. (9 g, 96%) LCMS: $(M+H)^+ = 233,9$.

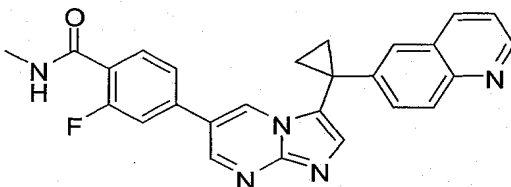
Etapa 2. 2-(quinolin-6-ilóxi)acetaldeído

6-(2,2-Dimetoxietóxi)quinolina (9,0 g) foi dissolvida em 1N de
 10 ácido clorídrico aquoso (60 mL) e acetona (30 mL). A mistura reacional foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Acetona foi removida sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado acetato de etila, e a solução foi neutralizada com 1N de NaOH aquoso. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para proporcionar o produto
 15 desejado que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. (4,8 g) LCMS: $(M+H_2O) = 205,9$ e $(M+MeOH) = 219,9$.

Etapa 3. 2-cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-ilóxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
 20 àqueles para o Exemplo 14. LCMS: $(M+H) = 430,0/432,0$

Exemplo 18: 2-Flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. quinolin-6-ilacetonitrila

Em uma mistura de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis (difenil-
 25 fosfina) (6,7 g, 12 mmols), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (10 g, 12 mmols), 6-bromoquinolina (120 g, 577 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (360 mL) em um frasco de base arredondada de 3 gargalos com agitação sob pressão de nitrogênio positiva, foi adicionado (trimetilsilil)acetonitrila

(98,7 mL, 721 mmols), seguido por difluoreto de zinco (42 g, 400 mmols). O frasco foi selado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 105°C durante 20 horas. Depois de resfriar a solução em TA, a mistura reacional foi extinguida com uma solução de amônia aquosa e extraída com acetato de etila (3 × 500 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sob cromatografia instantânea eluindo com acetato de etila em hexanos (0-65%) para proporcionar o produto desejado. (70 g, 72,1%) LCMS: (M+H) = 168,9.

10 Etapa 2. 1-quinolin-6-ilciclopropanocarbonitrila

60 mL de hidróxido de sódio aquoso a 50% foram adicionados a uma mistura de 1-bromo-2-cloroetano (22,0 mL, 265 mmols), quinolin-6-ilacetoneitrila (16,0 g, 66,6 mmols) e cloreto de benziltriethylamônio (990 mg, 4,3 mmols) a 50°C. A mistura reacional foi agitada a 50°C durante 3 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura reacional foi vertida em 100 mL de água e extraída com diclorometano (3 × 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio, filtrados através de uma almofada de sílica-gel eluindo com 20% de acetato de etila em diclorometano. O filtrado foi concentrado para produzir o produto desejado que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. (12,4 g, 96%).

20 Etapa 3. 1-quinolin-6-ilciclopropanocarbaldeído

Hidreto de di-isobutilalumínio (1M em THF, 96 mL, 96 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-quinolin-6-ilciclopropanocarbonitrila (12,4 g, 63,9 mmols) em tolueno (120 mL) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi permitida aquecer a -5 a 0°C e agitada àquela temperatura durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada a -60°C. Álcool isopropílico (10 mL) foi adicionado gota a gota cuidadosamente. Depois de agitar durante 30 minutos, a mistura reacional foi aquecida a -5 a 0°C. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, extinguida com água e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados através de uma almofada de sílica-gel eluindo com 40% de acetato de etila em hexanos. O filtra-

do foi concentrado para produzir o produto desejado. (12 g, 95,1%).

Etapa 4. 6-1-[(*E*)-2-metoxivinil]ciclopropilquinolina

Em uma suspensão de cloro(metoximetil)trifenilfosforano (3,5 g, 10 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL) a -10°C, foi adicionada gota a gota
5 uma solução de 1,0 M de *tert*-butóxido de potássio em tetra-hidrofurano (10 mL). Depois que a mistura reacional foi agitada em TA durante 1 hora, a mistura reacional foi resfriada a 0°C, e uma solução de 1-quinolin-6-ilciclopropa-
nocarbaldeído (500 mg, 2,5 mmols) em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura
foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi
10 filtrada através de uma almofada de sílica-gel eluindo com diclorometano. A
solução foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia instan-
tânea eluindo com acetato de etila em hexanos (0-30% em 17 minutos) para
proporcionar o produto desejado. (450 mg, 78,8%) LCMS: (M+H) = 226,3.

Etapa 5. (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído

Em uma solução de 6-1-[(*E*)-2-metoxivinil]ciclopropilquinolina
15 (450 mg, 2,0 mmols) em THF (30 mL), foram adicionados 3 ml de solução a
10% de HCl aquosa em temperatura ambiente com agitação. A mistura rea-
cional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida
neutralizada com bicarbonato de sódio saturado. A mistura foi extraída com
20 acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado em sul-
fato de sódio, filtrado e concentrado para produzir o produto desejado que foi
usado na próxima etapa reacional sem outra purificação. (410 mg, 97,2%)
LCMS: (M + H) = 212,2; (M + H₂O + H) = 230,2.

Etapa 6. cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído

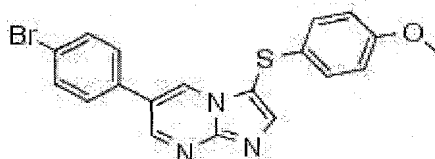
Em uma mistura de (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (410
25 mg, 1,94 mmol), *D*-prolina (45 mg, 0,39 mmol) em diclorometano (10 mL)
resfriada (0°C), foi adicionada *N*-clorossuccinimida (311 mg, 2,33 mmols)
com agitação. A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 1 hora, em se-
guida gradualmente aquecida em TA. A mistura reacional foi extinguida com
30 água, com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram concen-
trados, e o resíduo purificado por cromatografia instantânea eluindo com a-
cetato de etila em hexanos (0-25% em 18 minutos) para proporcionar o pro-

duto desejado. (320 mg, 67,1%) LCMS: (M + H) = 246,2; (M + H₂O + H) = 264,2.

Etapa 7. 2-flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

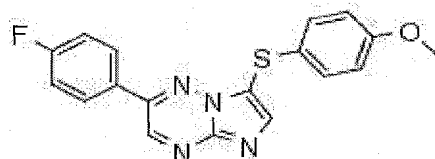
- 5 Uma mistura de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida (0,72 g, 2,9 mmol) e 1-[2-cloro-1-hidróxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (1,0 g, 2,9 mmols) em etanol (20 mL) foi agitada durante a noite a 105°C. Depois de resfriar, a mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar o produto desejado como o sal de
- 10 ácido trifluoroacético. (1,0 g, 43,9%) LCMS: (M + H) = 438,0.

Exemplo 19: 6-(4-bromofenil)-3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidina



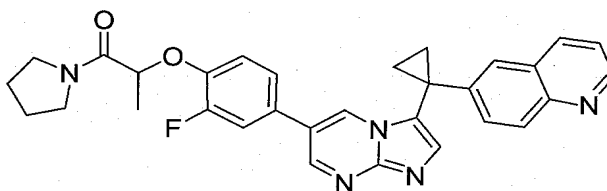
- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 8. LCMS: (M+H) = 412,0/414,0; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).
- 15

Exemplo 20: 2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



- Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 8. LCMS: (M+H) = 353,0; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 - 8,01 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).
- 20

Exemplo 21: 6-(1-{6-[3-Flúor-4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Etapa 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenol

Uma mistura de 5-bromopirimidin-2-amina (3,3 g, 19 mmols), ácido (3-flúor-4-hidroxifenil)morfônico (2,7 g, 17 mmols), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,6 g, 0,5 mmol), carbonato de sódio (18,3 g, 172 mmols) em etanol (15 mL), água (5 mL) e tolueno (15 mL) foi aquecida a 120°C durante 3 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com água e salmoura, secado em MgSO₄, filtrado e concentrado, para obter o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa.

10 Etapa 2. 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenóxi]propionato de terc-butila

Em uma solução de trifenilfosfina (0,315 g, 1,2 mmol) em tetra-hidrofurano (THF, 5,0 mL), foram adicionados azodicarboxilato de dietila (0,19 mL, 1,2 mmol) e (S)-2-hidroxiopropanoato de *terc*-butila (292 mg, 2 mmols) seguidos por 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenol (0,20 g, 1,0 mmol) em TA (TA) sob nitrogênio. A mistura foi agitada durante a noite em TA, evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para proporcionar o produto desejado (0,24 g, 72%). LCMS: (M+H) = 334,1.

Etapa 3. 2-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenóxi}propanoato de terc-butila

20 Uma mistura de 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenóxi] propanoato de *terc*-butila (0,33 g, 1,0 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldeído (0,24 g, 1,0 mmol) em isopropanol foi aquecida durante a noite a 100°C. Depois de resfriar em TA, a mistura foi purificada por RP-HPLC (pH 2,0) para proporcionar o produto desejado (0,22 g, 42%). LCMS: (M+H) = 525,2.

Etapa 4. ácido 2-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenóxi}propanoico

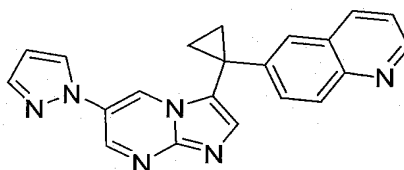
terc-Butil-2-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]

pirimidin-6-il]fenóxi}propanoato (100 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em um solvente misto de cloreto de metileno (5,0 mL) e ácido trifluoroacético (5,0 mL). A solução foi agitada em TA durante 2 horas. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi coevaporado com tolueno três vezes e
 5 foi diretamente usado na próxima etapa. LCMS: (M+H) = 469,1.

Etapa 5. 6-(1-{6-[3-flúor-4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina

Em uma solução de ácido 2-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenóxi}propanoico (59,1 mg, 0,126 mmol)
 10 em N,N-dimetilformamida (1,0 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (56 mg, 0,126 mmol), pirrolidina (9,0 mg, 0,13 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,1 mL) em TA. A mistura foi agitada em TA durante 3 horas, e em seguida purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 522,0.

15 Exemplo 22: 6-{1-[6-(1H-Pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



Etapa 1. 5-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina

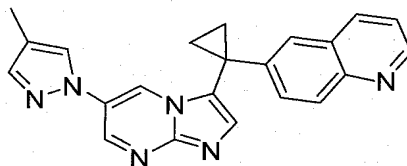
Uma suspensão de 1H-pirazol (0,42 g, 0,0061 mol), 5-bromopirimidin-2-amina (1,3 g, 7,3 mmols), iodeto de cobre(I) (58,2 mg, 0,306 mmol),
 20 N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,193 mL, 1,22 mmol), carbonato de potássio (1,77 g, 12,8 mmols) em N,N-dimetilformamida (5,00 mL) foi irradiada sob micro-ondas a 180°C durante 1 hora. Depois de resfriar, a mistura foi purificada por cromatografia em sílica-gel com metanol em cloreto de metileno, (0-10%) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 162,1.

25 Etapa 2. 6-{1-[6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil} quinolina

Uma mistura de 5-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina (0,08 g, 0,5 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,1 g, 0,5 mmol) em iso-

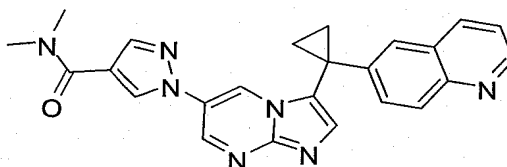
propanol (15 mL) foi aquecida durante a noite a 90°C. Depois de resfriar, a mistura foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 353,1.

Exemplo 23: 6-{1-[6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil}quinolina



Este composto foi preparado a partir de 4-metil-1H-pirazol usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 22. LCMS: (M+H) = 367,1.

Exemplo 24: N,N-Dimetil-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapas 1. 1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila

Este composto foi preparado a partir de etila 1H-pirazol-3-carboxilato usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 22, Etapas 1 e 2. LCMS: (M+H) = 425,1.

Etapas 2. ácido 1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

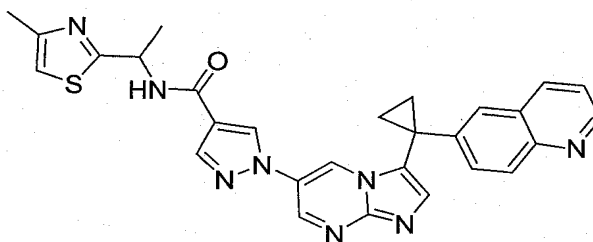
1-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (0,42 g, 1,0 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL) e foi tratado com uma solução aquosa de hidróxido de lítio (0,048 g, 2,0 mmols) em água (5 mL). A mistura foi agitada a 50°C durante 2 horas, resfriada em TA, neutralizada com 1N de HCl (2 mL). Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi coevaporado com tolueno (3x) e secado para proporcionar o produto desejado que foi diretamente usado na

próxima etapa. LCMS: (M+H) = 397,1.

Etapa 3. *N,N*-dimetil-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida

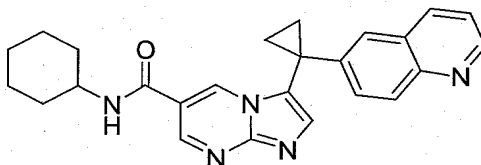
Em uma solução de ácido 1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL), foram adicionados hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (65 mg, 0,15 mmol), dimetilamina (2M em THF, 0,10 mL, 0,2 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,10 mL). A mistura foi agitada em TA durante 2 horas e purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 424,1.

Exemplo 25: *N*-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico usando procedimento análogo àquele para o Exemplo 24. LCMS: (M+H) = 521,0.

Exemplo 26: *N*-Ciclo-hexil-3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina-6-carboxamida



Etapa 1. 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina-6-carboxilato de metila

Uma mistura de 2-aminopirimidina-5-carboxilato de metila (153 mg, 1,0 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (270 mg, 1,1 mmol) em álcool isopropílico (3 mL) foi aquecida a 100°C durante 4 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura foi diluída com metanol (3 mL) e subme-

tida à RP-HPLC preparativa para proporcionar os dois regioisômeros: 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metila (isômero-I, 45 mg, $R_t = 1,763$ minuto) e 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metila (Isômero-II, 89 mg, $R_t = 1,001$ minuto).

5 LCMS: (M+H) = 345,1.

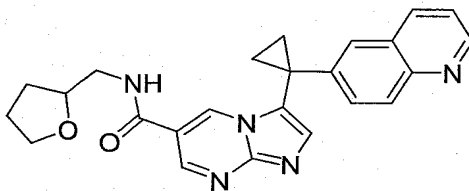
Etapa 2. ácido 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico

Uma mistura de 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidina-6-carboxilato de metila (14 mg, 0,040 mmol, isômero-I da Etapa 1),
 10 1M de hidróxido de lítio em água (0,16 mL) e metanol (1,0 mL) foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi neutralizada com 1N de HCl (0,16 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para produzir o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa. LCMS: (M+H) = 331,0.

15 Etapa 3. N-ciclo-hexil-3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida

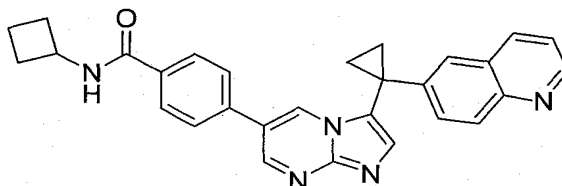
Trietilamina (13,9 μ L, 0,1 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (8,26 mg, 0,025 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi) tripirrolidinofosfônio (14,3 mg, 0,0275 mmol) e ciclo-hexanamina (5,7 μ L, 0,05 mmol) em
 20 N,N-dimetilformamida (0,5 mL) em TA. A mistura foi agitada em TA durante 2 horas e diluída com metanol (1,3 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 412,1.

Exemplo 27: 3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)imidazo [1,2-a]pirimidina-6-carboxamida
 25



Este composto foi preparado a partir de ácido 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico usando procedimento análogo àquele para o Exemplo 26. LCMS: (M+H) = 414,1.

Exemplo 28: N-Ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato de *terc*-butila

Carbonato de sódio (0,636 g, 6,0 mmols) em água (2,0 mL) foi
 5 adicionado a uma mistura de 5-bromopirimidin-2-amina (0,348 g, 2,0 mmols),
 ácido [4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil]borônico (0,533 g, 2,4 mmols) e tetra-
 cis(trifenilfosfina)paládio (69 mg, 0,06 mmol) em etanol (3 mL) e tolueno (3
 mL). A mistura foi aquecida a 120°C durante 3 horas. Depois de resfriar em
 TA, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A ca-
 - 10 mada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão
 reduzida para proporcionar o produto desejado (470 mg, 86,6%), que foi di-
 retamente usado na próxima etapa. LCMS: (M+H) = 272,1.

Etapa 2. 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de *terc*-butila

15 Uma mistura de 4-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato de *terc*-butila
 (0,144 g, 0,531 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,156 g,
 0,637 mmol) em álcool isopropílico (3 mL) foi aquecida durante a noite a
 90°C. A mistura foi ajustada em pH = 9 utilizando trietilamina, o solvente foi
 removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel usando
 20 MeOH em cloreto de metileno (0-5%) para proporcionar o produto desejado
 (125 mg, 50,9%). LCMS: (M+H) = 463,1.

Etapa 3. ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ben-
 zoico

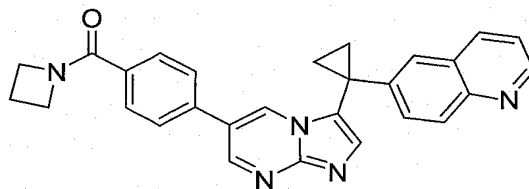
terc-Butil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]
 25 benzoato (0,125 g, 0,27 mmol) foi tratado com 4M de HCl em 1,4-dioxano
 (1,5 mL) em TA durante 3 horas. A mistura foi decantada. O sólido foi lavado
 com éter e secado para produzir o produto desejado como sal de HCl (129
 mg, 99,5%), que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purifica-

ção. LCMS: (M+H) = 407,1.

Etapa 4. N-ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

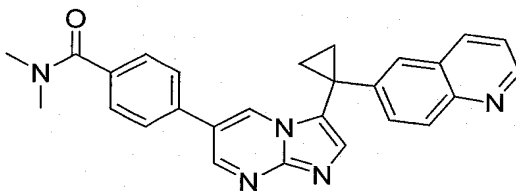
5 N,N-Di-isopropiletilamina (30,0 μ L, 0,172 mmol) foi adicionada a uma mistura de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico (18,5 mg, 0,0386 mmol), ciclobutanamina (4,12 mg, 0,0579 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (20,5 mg, 0,0463 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL). A
10 solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 460,1.

Exemplo 29: 6-(1-{6-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



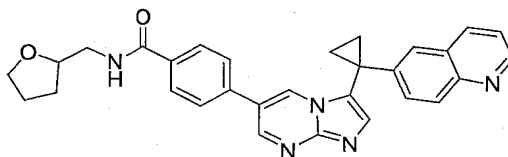
15 Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 446,1.

Exemplo 30: N,N-Dimetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



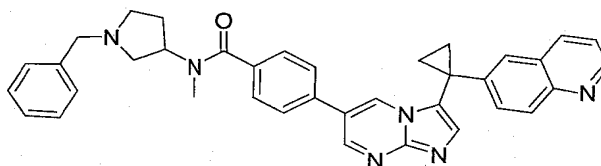
20 Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 434,1.

Exemplo 31: 4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)benzamida



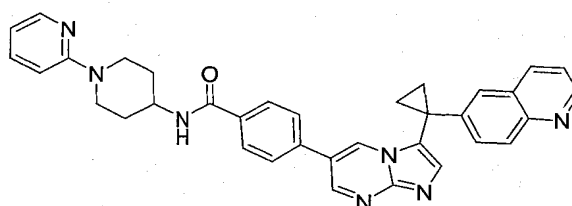
Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 490,1.

Exemplo 32: N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



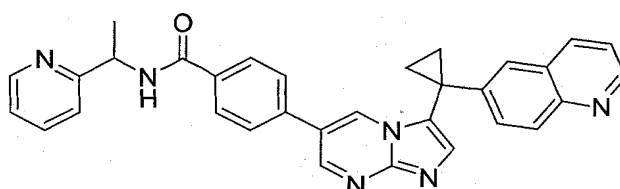
Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 579,2.

Exemplo 33: N-(1-Piridin-2-ylpiperidin-4-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 566,2.

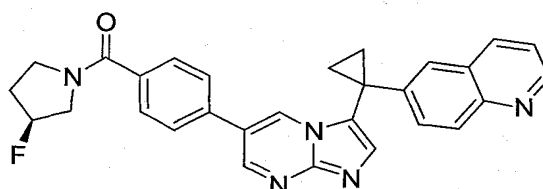
Exemplo 34: N-(1-Piridin-2-iletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-

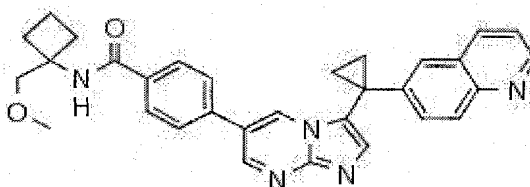
[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 511,1.

Exemplo 35: 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



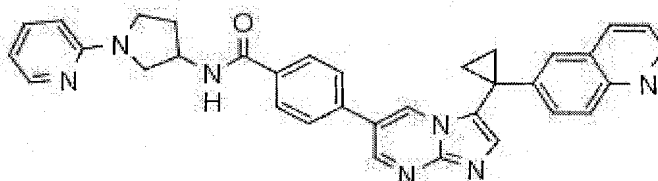
5 Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 478,1.

Exemplo 36: N-[1-(Metoximetil)ciclobutil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



10 Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 504,1

Exemplo 37: N-(1-Piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



15 **Etapa 1.** (1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butila

Uma mistura de 2-fluoropiridina (1,0 g, 10,3 mmols) com pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butila (1,80 g, 9,66 mmols) foi aquecida a 120°C durante 5 horas. Depois de resfriar em TA, o sólido formado foi tratado com

éter, filtrado e lavado com éter. O sólido foi coletado e secado para produzir o produto desejado (2,50 g, 98,2%). LCMS: (M+H) = 264,1.

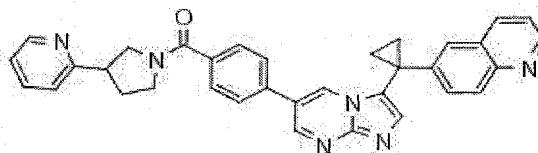
Etapa 2. Dicloridrato de 1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-amina

- 5 (1-Piridin-2-ilpirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butila (2,5 g) foi dissolvido em metanol (4 mL) e tratado com 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (8 mL). A mistura foi agitada durante a noite em TA. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter e secado para produzir o produto desejado (2,1 g, 92%). LCMS: (M+H) = 164,1.

- 10 Etapa 3. N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

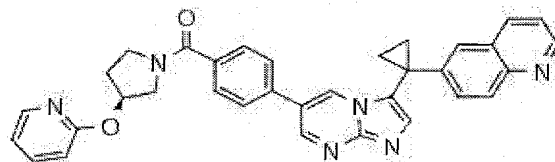
Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 552,2.

- 15 Exemplo 38: 6-[1-(6-{4-[(3-Piridin-2-ilpirrolidin-1-il)carbonil]fenil}imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil]quinolina



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 537,2.

- 20 Exemplo 39: 6-[1-[6-(4-[(3S)-3-(Piridin-2-ilóxi)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil]quinolina



Etapa 1. Diidrocloreto de (S)-2-(pirrolidin-3-ilóxi)piridina

Em uma solução de (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-

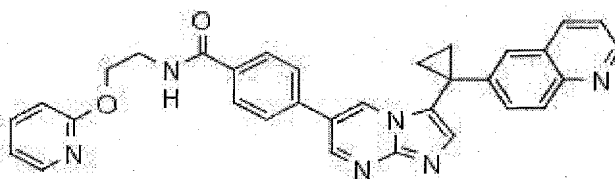
butila (0,936 g, 5,0 mmols) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,3 g, 7,5 mmols). A mistura foi agitada em TA durante 30 minutos, seguida por adição de 2-fluoropiridina (0,5 g, 5,15 mmols). A mistura foi aquecida durante a noite a 80°C. Depois de resfriar em TA, a mistura
 5 foi vertida em gelo-água e extraída com EtOAc (3 × 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir o produto bruto. LCMS: (M+56) = 209,1.

O produto anterior foi tratado com 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4,0 mL) e agitado em TA durante 1 hora. Éter (10 mL) foi
 10 adicionado, e o solvente foi decantado. O sólido foi lavado com éter e seco para produzir o produto desejado (1,07 g, 90,2%).

Etapa 2. 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(piridin-2-ilóxi)pirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

15 Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 553,2.

Exemplo 40: N-[2-(Piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



20 Etapa 1. [2-(piridin-2-ilóxi)etil]carbamato de terc-butila

Azodicarboxilato de dietila (630 µL, 4,00 mmols) foi adicionado a uma mistura de 2-hidroxipiridina (0,380 g, 4,0 mmols), (2-hidroxi)etil carbamato de terc-butila (0,322 g, 2,0 mmols) e trifenilfosfina (1,05 g, 4,0 mmols) em THF (6,0 mL). A mistura foi agitada durante a noite em TA e concentra-
 25 da. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel com EtOAc em hexanos para produzir o produto (0,353 g, 74,1%). LCMS: (M+H) = 239,2.

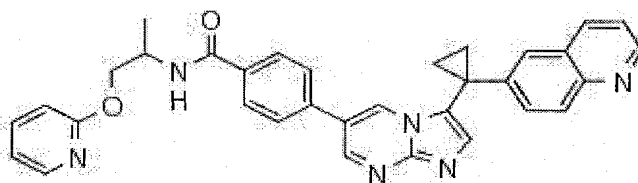
Etapa 2. Dicloridrato de 2-(piridin-2-ilóxi)etanamina

2-(Piridin-2-ilóxi) etilcarbamato de *terc*-butila (0,353 g) foi tratado com 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (0,6 mL) em TA durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter e secado para produzir o produto desejado (0,30 g, 96,8%).

5 Etapa 3. N-[2-(piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

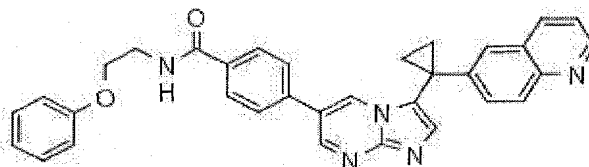
Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 527,1

10 Exemplo 41: N-[1-metil-2-(piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



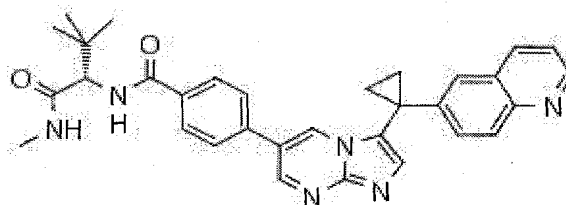
Este composto foi preparado a partir de (2-hidroxipropil) carbamato de *terc*-butila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 40. LCMS: (M+H) = 541,1.

15 Exemplo 42: N-(2-Fenoxietil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 526,2.

20 Exemplo 43: N-(1S)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



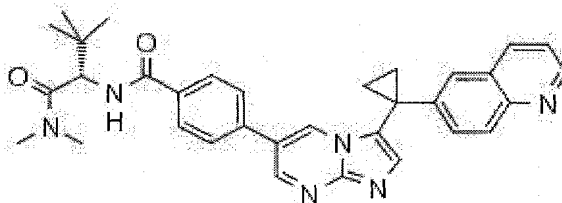
Etapa 1. dicloridrato de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-((4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoil}amino)butanoico

Trietilamina (230 μ L) foi adicionada a uma mistura de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico (162 mg, 0,339 mmol), cloridrato de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila (75,8 mg, 0,339 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (165 mg, 0,373 mmol) em cloreto de metileno (10 mL). A mistura foi agitada em TA durante 3 horas, lavada com NaHCO_3 (7,5%) e salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo [LCMS: (M+H) = 576,2] foi tratado com HCl em 1,4-dioxano (4M, 1,0 mL) em TA durante 3 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com éter e secado para produzir o produto desejado.

Etapa 2. N-(1S)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

N,N-Di-isopropiletilamina (30,0 μ L, 0,172 mmol) foi adicionada a uma mistura de dicloridrato de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)butanoico (15,4 mg, 0,0260 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (12,6 mg, 0,0286 mmol) e metilamina (2M em THF, 0,020 mL) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL). A mistura foi agitada em TA durante 3 horas e diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH = 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 533,2.

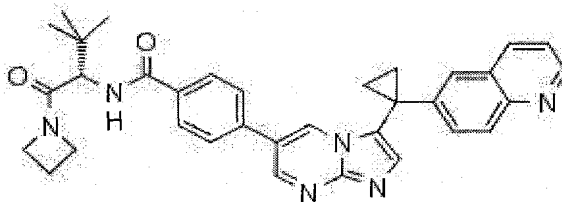
Exemplo 44: N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)butanoico usando procedimentos análogos àqueles para o

5 Exemplo 43. LCMS: (M+H) = 547,2.

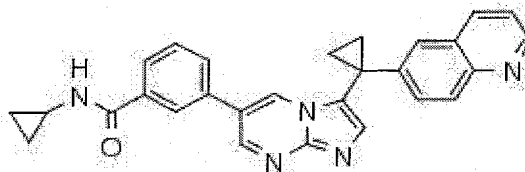
Exemplo 45: N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)butanoico usando procedimentos análogos àqueles para o E-

10 xemplo 43. LCMS: (M+H) = 559,2.

Exemplo 46: N-Ciclopropil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapas 1. 3-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato de terc-butila

15 Carbonato de sódio (0,636 g, 6,0 mmols) em água (2,0 mL) foi adicionado a uma mistura de 5-bromopirimidin-2-amina (0,348 g, 2,0 mmols), ácido [3-(terc-butoxicarbonil)fenil]borônico (0,533 g, 2,4 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (69 mg, 0,06 mmol) em etanol (3,0 mL) e tolueno

(3,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 3 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com metanol. O precipitado foi filtrado e secado para produzir o produto (399 mg, 73,5%). 272,1.

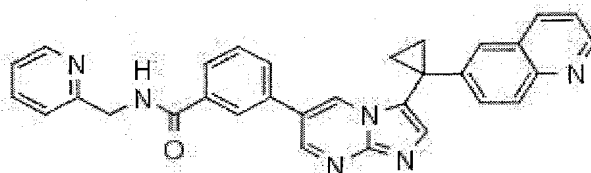
Etapa 2. ácido 3-[3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico

Uma mistura de 3-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato de *terc*-butila (167 mg, 0,616 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (151 mg, 0,616 mmol) em álcool isopropílico (3 mL, 40 mmols) foi aquecida durante a noite a 90°C. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi tratado com 50% de TFA em cloreto de metileno (2,0 mL) em TA durante 2 horas. Os solventes foram evaporados, e o resíduo foi lavado com éter e secado para produzir o produto desejado como um sal de TFA (0,36 g), que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H)⁺ = 407,1.

Etapa 3. N-ciclopropil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

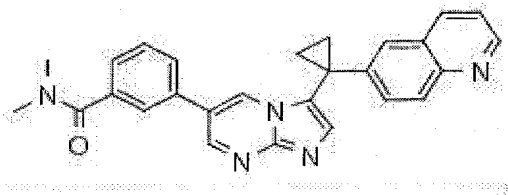
N,N-Di-isopropiletilamina (194 µL, 1,11 mmol) foi adicionada a uma mistura de sal de TFA de ácido 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico (126,9 mg, 0,2 mmol), ciclopropilamina (17,1 mg, 0,3 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfônio (97,3 mg, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL). A mistura foi agitada em TA durante 3 horas, e foi diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH = 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 446,1.

Exemplo 47: N-(Piridin-2-ilmetil)-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



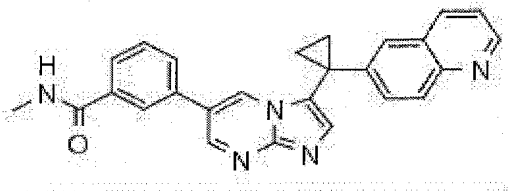
Este composto foi preparado a partir de sal de TFA de ácido 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 46. LCMS: (M+H) = 497,1.

5 Exemplo 48: N,N-Dimetil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



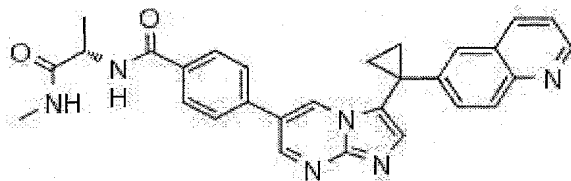
Este composto foi preparado a partir de sal de TFA de ácido 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 46. LCMS: (M+H) = 434,1.

10 Exemplo 49: N-metil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



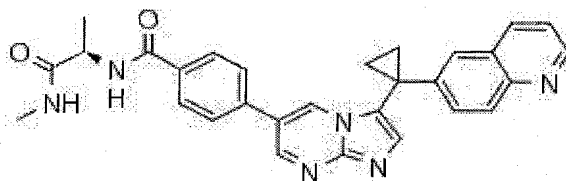
Este composto foi preparado a partir de sal de TFA de ácido 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 46. LCMS: (M+H) = 420,1.

15 Exemplo 50: N-[(1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



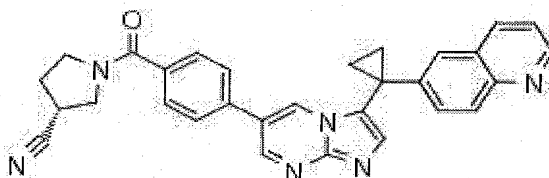
Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: (M+H) = 491,1.

Exemplo 51: N-[(1R)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



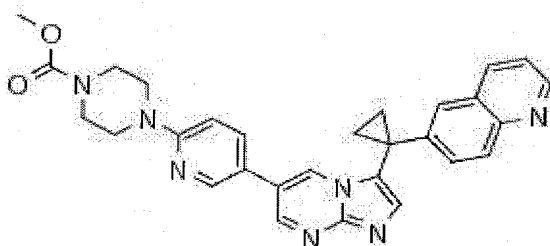
Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 43. LCMS: (M+H) = 491,1.

Exemplo 52: (3R)-1-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoil}pirrolidina-3-carbonitrila



Este composto foi preparado a partir de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 28. LCMS: (M+H) = 485,1.

Exemplo 53: 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metila



Etapa 1. 4-[5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila

Carbonato de sódio (1,59 g) em água (6,0 mL) foi adicionado a uma mistura de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]

piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,205 g, 0,526 mmol), 5-bromopirimidin-2-amina (0,0940 g, 0,54 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (35 mg, 0,03 mmol) em etanol (6,0 mL) e tolueno (6,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e água. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o produto desejado (120 mg, 63,9%). LCMS: (M+H) = 357,1.

Etapa 2. 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila

Uma mistura de 4-[5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,120 g, 0,337 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,0827 g, 0,337 mmol) em álcool isopropílico (2,0 mL) foi aquecida durante a noite a 100°C. A mistura foi diluída com metanol e purificada por RP-HPLC (pH 10,0) para produzir o produto desejado (80 mg, 43,4%). LCMS: (M+H) = 548,2.

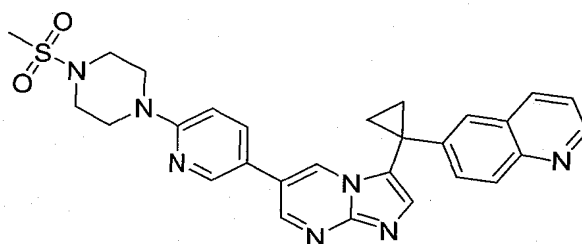
Etapa 3. 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

4-{5-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (80,0 mg, 0,146 mmol) em cloreto de metileno (1,0 mL) foi tratado com ácido trifluoroacético (1,0 mL) em TA durante 2 horas. Os voláteis foram evaporados, e o resíduo foi coevaporado com acetonitrila para produzir o produto desejado (125 mg) como um sal de TFA que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 448,1.

Etapa 4. 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metila

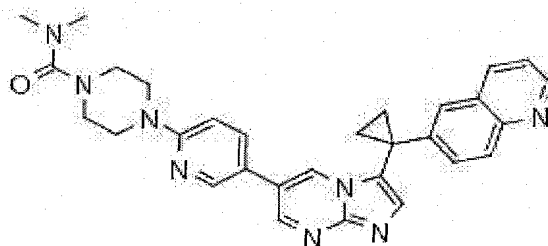
4-Metilmorfolina (19,3 µL, 0,175 mmol) foi adicionada a uma solução de sal de TFA de 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (25,0 mg, 0,0292 mmol) em acetonitrila (0,8 mL), seguida por adição de Cloroformiato de metila (3,39 µL, 0,0438 mmol). A mistura foi agitada em TA durante 30 minutos e foi diluída com metanol (1,0 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH = 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 506,1.

Exemplo 54: 6-[1-(6-{4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il}piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil]quinolina



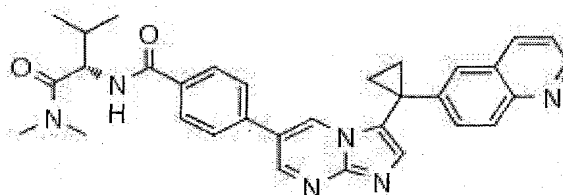
Este composto foi preparado a partir de sal de TFA de 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina
5 usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 53. LCMS: (M+H)
= 526,1.

Exemplo 55: N,N-Dimetil-4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxamida



Este composto foi preparado a partir de sal de TFA de 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina
10 usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 53. LCMS: (M+H)
= 519,2.

Exemplo 56: N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



15 **Etapa 1.** (1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropilcarbamato de terc-butila

N,N-Di-isopropiletilamina (1,0 mL, 5,74 mmols) foi adicionada a uma mistura de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico (0,217 g, 1,0 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,211 g, 1,1 mmol) e dimetilamina em THF (2M, 1,0 mL) em cloreto de metileno (10 mL). A mistura foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi lavada com água, solução de NaHCO₃ saturada, salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel para produzir o produto desejado (131 mg, 53,6%).

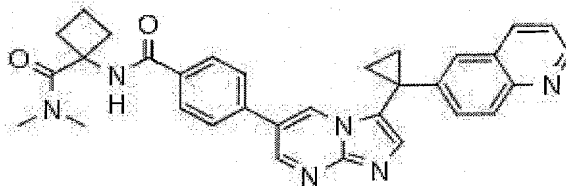
Etapa 2. cloridrato de (2S)-2-amino-N,N,3-trimetilbutanamida

(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropilcarbamato de terc-butila (131 mg) foi tratado com 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (1,0 mL) em TA durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para produzir o produto desejado (96 mg).

Etapa 3. N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

N,N-Di-isopropiletilamina (40,0 µL, 0,23 mmol) foi adicionada a uma mistura de dicloridrato de ácido 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico (21 mg, 0,044 mmol), cloridrato de (2S)-2-amino-N,N,3-trimetilbutanamida (11,9 mg, 0,0657 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (23,2 mg, 0,0526 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL). A mistura foi agitada em TA durante 3 horas e foi diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 533,2.

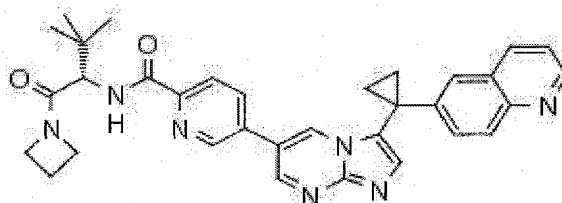
Exemplo 57: N-1-[(Dimetilamino)carbonil]ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutanocarboxílico usando procedimentos análogos àqueles

para o Exemplo 56. LCMS: (M+H) = 531,2.

Exemplo 58: N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



Etapa 1. Ácido 5-(2-aminopirimidin-5-il)picolínico

5 Carbonato de sódio (0,636 g, 6,0 mmols) em água (2,0 mL) foi adicionado a uma mistura de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,442 g, 2,0 mmols), metil éster de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (0,518 g, 2,4 mmols) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (69 mg, 0,06 mmol) em etanol (3,0 mL) e tolueno (3,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 3 horas. Os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e ajustado com 1N de HCl em pH = 4. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e EtOAc e secado para produzir o produto desejado (0,25 g, 58%). LCMS: (M+H) = 217,0.

15 Etapa 2. (2S)-2-([5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]carbonilamino)-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila

N,N-Di-isopropiletilamina (1,13 mL, 6,48 mmols) foi adicionada a uma mistura de cloridrato de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila (0,250 g, 1,12 mmol) e ácido 5-(2-aminopirimidin-5-il)piridina-2-carboxílico (0,242 g, 1,12 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL). A mistura foi agitada em TA durante 3 horas e filtrada. O filtrado foi diluído com metanol (10 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para produzir o produto desejado (182 mg, 42,3%). LCMS: (M+H) = 386,2.

25 Etapa 3. Ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il]carbonil)amino]butanoico

Uma mistura de (2S)-2-([5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il] carbonilamino)-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila (0,182 g, 0,472 mmol) e clo-

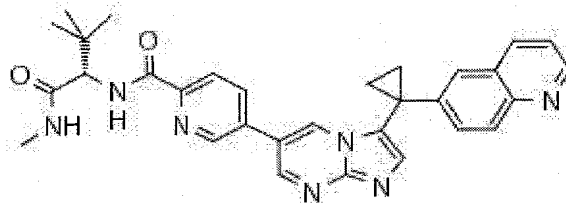
ro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,128 g, 0,519 mmol) em álcool isopropílico (2 mL) foi aquecida durante a noite a 90°C. A mistura foi ajustada em pH 9 adicionando trietilamina, e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel usando MeOH em cloreto de metileno (0-5%) para produzir o *terc*-butil éster (0,21 g, 77,1%). LCMS: (M+H) = 577,2.

O *terc*-butil éster anterior (0,21 g) foi tratado com 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (1,0 mL) em TA durante 3 horas. O éter (3 mL) foi adicionado. O solvente foi decantado. O resíduo foi lavado com éter e secado para produzir o produto desejado como um sal de HCl (0,229 g). LCMS: (M+H) = 521,3.

Etapla 4. *N*-[(1*S*)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida

N,N-Di-isopropiletilamina (30 µL, 0,172 mmol) foi adicionada a uma mistura de triidrocloreto de ácido (2*S*)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]butanoico (16,4 mg, 0,026 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfônio (12,6 mg, 0,0286 mmol) e cloridrato de azetidina (3,65 mg, 0,039 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL). A mistura foi agitada em TA durante 3 horas e foi diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 560,2.

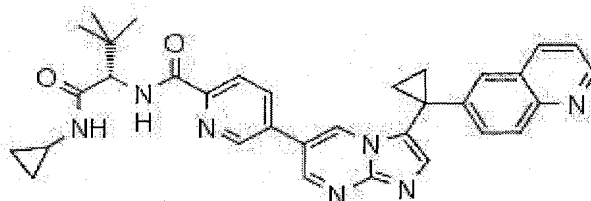
Exemplo 59: *N*-(1*S*)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



Este composto foi preparado a partir de triidrocloreto de ácido (2*S*)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]butanoico usando procedimentos análogos àque-

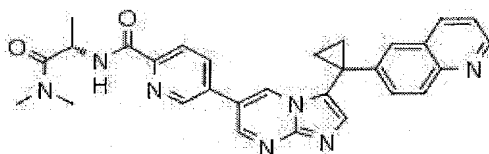
les para o Exemplo 58. LCMS: (M+H) = 534,2.

Exemplo 60: N-(1S)-1-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



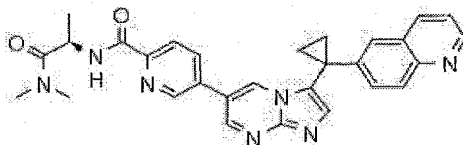
Este composto foi preparado a partir de triidrocloreto de ácido
 5 (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]butanoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 58. LCMS: (M+H) = 560,2.

Exemplo 61: N-[(1S)-2-(Dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



10 Este composto foi preparado a partir de triidrocloreto de ácido
 (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]butanoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 58. LCMS: (M+H) = 506,2.

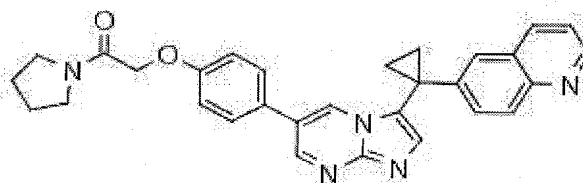
Exemplo 62: N-[(1R)-2-(Dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida
 15



Este composto foi preparado a partir de triidrocloreto de ácido
 (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]butanoico usando procedimentos análogos àque-

les para o Exemplo 58. LCMS: (M+H) = 506,1.

Exemplo 63: 6-(1-{6-[4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Etapa 1. 1-[(4-bromofenóxi)acetil]pirrolidina

5 Cloreto de oxalila (0,5 mL, 5,9 mmols) foi adicionado a uma suspensão de ácido (4-bromofenóxi) acético (0,462 g, 2,0 mmols) em cloreto de metileno (10 mL) e 2 gotas de N,N-dimetilformamida. A mistura foi agitada em TA durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com cloreto de metileno (10 mL), resfriado com banho de
10 gelo-água e 1M de solução aquosa de hidróxido de sódio (3,0 mL) foi adicionado. À mistura foi adicionada pirrolidina (167 µL, 2,0 mmols). A mistura foi agitada e permitida aquecer em TA. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação (550 mg,
15 96,7%). LCMS: (M+H) = 286,0/284,0

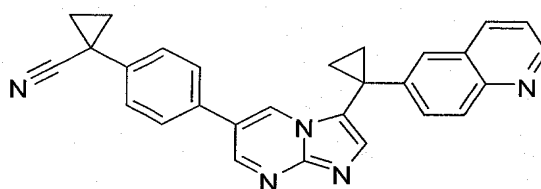
Etapa 2. 5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]pirimidin-2-amina

Carbonato de sódio (0,318 g, 3,0 mmols) em água (2,0 mL) foi adicionado a uma mistura de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidin-2-amina (0,221 g, 1,0 mmol), 1-[(4-bromofenóxi)acetil]pirrolidina
20 (0,341 g, 1,2 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (35 mg, 0,03 mmol) em etanol (1,5 mL) e tolueno (1,5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 3 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo (0,29 g) foi diretamente usado na próxima
25 etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 299,1.

Etapa 3. 6-(1-{6-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina.

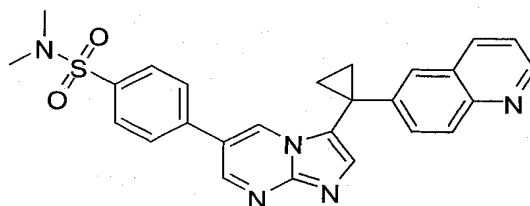
Uma mistura de 5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]pirimidin-2-
 amina (23,9 mg, 0,08 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído
 (19,6 mg, 0,08 mmol) em álcool isopropílico (0,4 mL) foi aquecida durante a
 noite a 90°C. A mistura foi diluída com metanol e purificada por RP-HPLC
 5 (pH 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 490,1.

Exemplo 64: 1-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] fenil}
 ciclopropanocarbonitrila.



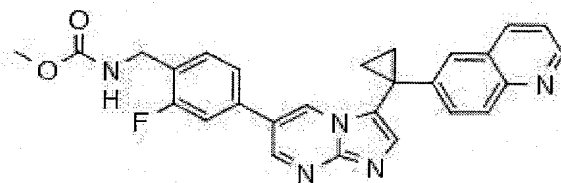
Este composto foi preparado a partir de 1-(4-bromofenil) ciclo-
 propanocarbonitrila usando procedimentos análogos àqueles para o Exem-
 plo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 428,1.

Exemplo 65: N,N-Dimetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimi-
 din-6-il]benzenossulfonamida



Carbonato de sódio (79,5 mg) em água (0,5 mL) foi adicionado a
 uma mistura de N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ben-
 zenossulfonamida (93,4 mg, 0,3 mmol), 5-bromopirimidin-2-amina (43,5 mg,
 0,25 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (8,7 mg, 0,0075 mmol) em etanol
 15 (1,0 mL) e tolueno (1,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C du-
 rante 2 horas. A mistura foi diluída com água, filtrada e lavada com água. O
 sólido foi coletado e secado. Cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (45,0
 20 mg, 0,183 mmol) em isopropanol (1,0 mL) foi adicionado ao sólido anterior. A
 mistura foi aquecida durante a noite a 90°C. Depois de resfriar em TA, a mis-
 tura foi diluída com metanol e purificada por RP-HPLC (pH 10) para produzir
 o produto desejado. LCMS: (M+H) = 470,1.

Exemplo 66: 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzilcarbamato de metila



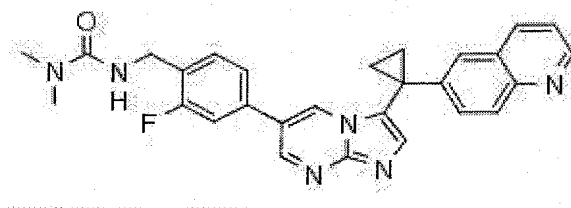
Etapa 1. (4-bromo-2-fluorobenzil)carbamato de metila

Cloroformiato de metila (85,0 μ L, 1,1 mmol) foi adicionada a
 5 uma solução de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (0,204 g, 1,0 mmol) e
 trietilamina (148,1 μ L, 1,1 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) a 0°C. De-
 pois de 10 minutos, o banho de gelo-água foi removido. A mistura foi agitada
 em TA durante 1 hora, lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi
 secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo
 10 (220 mg, 83,9%) foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purifica-
 ção. LCMS: (M+H) = 263,9/261,8.

Etapa 2. 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]
 benzilcarbamato de metila

Este composto foi preparado a partir de (4-bromo-2-fluorobenzil)
 15 carbamato de metila usando procedimentos análogos àqueles para o Exem-
 plo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 468,1.

Exemplo 67: N'-2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimi-
 din-6-il]benzil-N,N-dimetilureia.



Etapa 1. N'-(4-bromo-2-fluorobenzil)-N,N-dimetilureia.

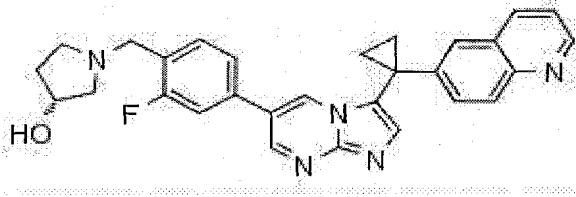
20 Cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla (101 μ L, 1,1 mmol) foi adicio-
 nado a uma solução de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (0,204 g, 1,0
 mmol) e trietilamina (148,1 μ L, 1,10 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) a

0°C, seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,1 mmol). Depois de 10 minutos, o banho de gelo-água foi removido, e a mistura foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo (253 mg, 91,9%) foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 276,9/274,9.

Etapa 2. *N'*-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil-*N,N*-dimetilureia

Este composto foi preparado a partir de *N'*-(4-bromo-2-fluorobenzil)-*N,N*-dimetilureia usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 481,1.

Exemplo 68: (3*R*)-1-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}pirrolidin-3-ol



Etapa 1. (3*R*)-1-(4-bromo-2-fluorobenzil)pirrolidin-3-ol

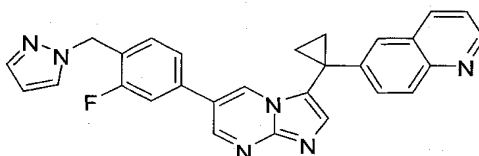
4-Bromo-2-fluorobenzaldeído (203,0 mg, 1,0 mmol) foi misturado com (3*R*)-pirrolidin-3-ol (87,1 mg, 1,0 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL). A mistura foi agitada em TA durante 5 minutos, e em seguida foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (318 mg, 1,5 mmol). A mistura foi agitada em TA durante 2 horas e extinguida adicionando 1N de NaOH. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir o produto bruto (252 mg, 91,9%), que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 275,9/273,9.

Etapa 2. (3*R*)-1-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}pirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado a partir de (3*R*)-1-(4-bromo-2-

fluorobenzil)pirrolidin-3-ol usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 480,1.

Exemplo 69: 6-(1-{6-[3-Flúor-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a] piri-
midin-3-il}ciclopropil)quinolina



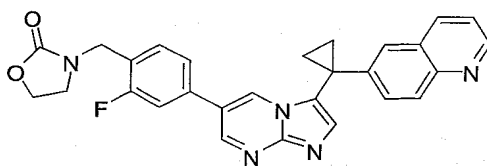
5 Etapa 1. 1-(4-bromo-2-fluorobenzil)-1H-pirazol

Uma mistura de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenzeno (0,268 g, 1,0 mmol), 1H-pirazol (0,0681 g, 1,0 mmol) e carbonato de césio (0,489 g, 1,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL) foi aquecida a 90°C durante 3 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada. O
10 filtrado foi lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo (210 mg, 82,3%) foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 256,9/254,9.

15 Etapa 2. 6-(1-{6-[3-flúor-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina

Este composto foi preparado a partir de 1-(4-bromo-2-fluorobenzil)-1H-pirazol usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 461,0.

20 Exemplo 70: 3-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimi-
din-6-il]benzil}-1,3-oxazolidin-2-ona



Etapa 1. 3-(4-bromo-2-fluorobenzil)-1,3-oxazolidin-2-ona

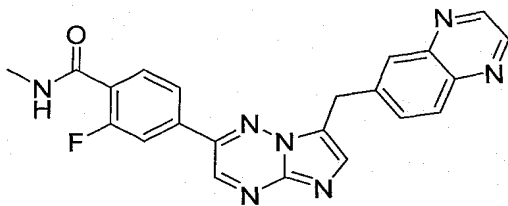
Cloridocarbonato de 2-cloroetila (114 µL, 1,1 mmol) foi adiciona-
do a uma mistura de cloridrato de 1-(4-bromo-2-fluorofenil) metanamina
(0,240 g, 1,0 mmol) e trietilamina (293 µL, 2,1 mmols). A mistura foi agitada

em TA durante 3 horas, e em seguida 1M de *tert*-butóxido de potássio em THF (1,2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite em TA, diluída com cloreto de metileno, lavada com água e salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 275,9/273,9.

Etapa 2. 3-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Este composto foi preparado a partir de 3-(4-bromo-2-fluoroben-
zil)-1,3-oxazolidin-2-ona usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 480,0.

Exemplo 71: 2-Flúor-N-metil-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapa 1. 3-quinoxalin-6-ilpropanal

Uma mistura de 6-bromoquinoxalina (0,40 g, 1,9 mmol), 2-propen-1-ol (0,260 mL, 3,8 mmols), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (26 mg, 0,029 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfônio (16 mg, 0,057 mmol) e N-ciclo-hexil-N-metil-ciclo-hexanamina (0,49 mL, 2,3 mmols) em 1,4-dioxano (3,0 mL) foi agitada durante a noite a 40°C. Depois de resfriar em TA, a mistura foi filtrada, lavada com cloreto de metileno, e o filtrado foi concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em Hexano (0-40%) para proporcionar o produto desejado (195 mg). LCMS: (M+H) = 187,3.

Etapa 2. 2-cloro-3-quinoxalin-6-ilpropanal

Em uma solução resfriada (0°C) de 3-quinoxalin-6-ilpropanal (0,195 g, 0,00105 mol) em clorofórmio (3 mL) foi adicionado D-prolina (24 mg, 0,00021 mol) seguida por N-clorossuccinimida (147 mg, 0,00110 mol). A

mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas, e em seguida em TA durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno. A solução foi lavada com água, salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir o produto desejado (220 mg, 95%). LCMS: (M+H) = 221,3.

5 Etapa 3. 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinoxalina

Uma mistura de 2-cloro-3-quinoxalin-6-ilpropanal (110 mg, 0,52 mmol) e 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (140 mg, 0,52 mmol) em álcool *terc*-butílico (4 mL) foi agitada durante a noite a 110°C. Depois de resfriar em TA, foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em Hexano (0-40%) para proporcionar o produto desejado (140 mg, 62%). LCMS: (M+H) = 435,2.

Etapa 4. 2-Flúor-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrila

15 Uma mistura de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinoxalina (120 mg, 0,28 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (8,8 mg, 0,0096 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis (difenílfosfina) (11 mg, 0,019 mmol), cianeto de zinco (20,1 mg, 0,171 mmol) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (49,9 µL, 0,331 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,2 mL) foi irradiada sob micro-ondas a 160°C durante 10 minutos. Depois de resfriar em TA, a mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com MeOH em cloreto de metileno (0-5%) para proporcionar o produto desejado (65 mg, 62%). LCMS: (M+H) = 382,0.

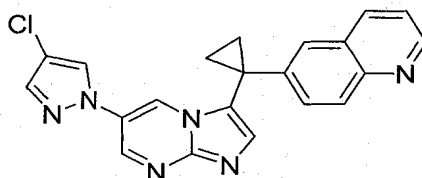
25 Etapa 5. Ácido 2-flúor-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico

Uma mistura de 2-flúor-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrila (65 mg, 0,17 mmol) em 10M de solução aquosa de cloreto de hidrogênio (0,8 mL) e água (20 µL) foi agitada a 105°C durante 3 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura foi concentrada para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 401,3.

30 Etapa 6. 2-flúor-N-metil-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzamida

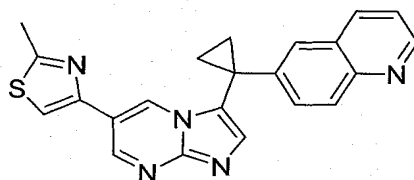
Uma mistura de ácido 2-flúor-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (20 mg, 0,05 mmol), metilamina (2M em THF, 37 μ L), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio (23,2 mg, 0,0524 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (26 μ L, 0,15 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi agitada em TA durante 4 horas. A mistura foi diluída com metanol e purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 414,4.

Exemplo 72: 6-{1-[6-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil}quinolina



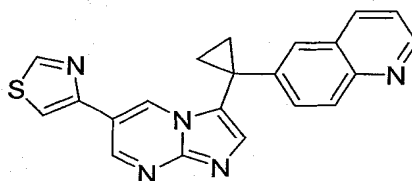
Este composto foi preparado a partir de 4-cloro-1H-pirazol usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 22. LCMS: (M+H)⁺ = 387,0.

Exemplo 73: 6-{1-[6-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil}quinolina



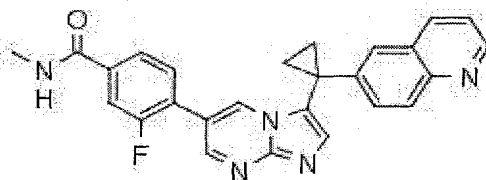
Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 384,0.

Exemplo 74: 6-{1-[6-(1,3-Tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 370,0.

Exemplo 75: 3-Flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1: 3-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metila

5 Este composto foi preparado a partir de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 63, Etapas 2 e 3. LCMS: (M+H) = 439,0.

Etapa 2. Ácido 3-flúor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico.

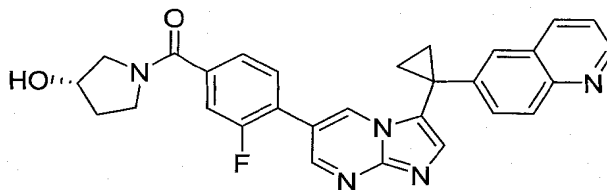
10 Em uma solução de 3-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metila (100 mg, 0,2 mmol) em 5 ml de THF-MeOH-H₂O (3:1:1) foram adicionados 2M de hidróxido de lítio em água (0,23 mL) a 0°C sob N₂. A solução foi agitada durante 10 minutos a 0°C e 1,5 hora em TA. A solução reacional foi concentrada até a secura, para produzir o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem
15 outra purificação.

Etapa 3. 3-flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

20 Ácido 3-flúor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico obtido a partir da Etapa 2 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 mL). A esta solução foram adicionados metilamina (2M em THF, 0,2 mL), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio (110 mg, 0,25 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,12 mL, 0,68 mmol). A solução foi agitada durante a noite em TA, diluída com MeOH e purificada
25 por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o composto desejado. LCMS (M+H): m/z = 438,0.

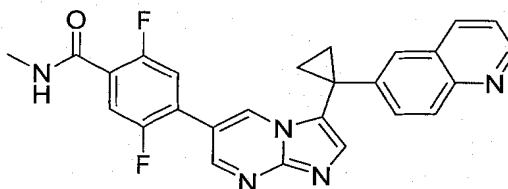
Exemplo 76: (3S)-1-{3-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]

pirimidin-6-il]benzoil}pirrolidin-3-ol



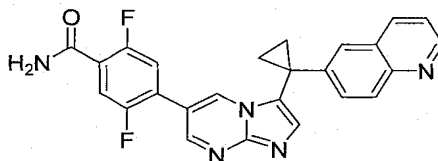
Este composto foi preparado a partir de ácido 3-flúor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 75. LCMS: (M+H) = 494,1.

- 5 Exemplo 77: 2,5-Diflúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



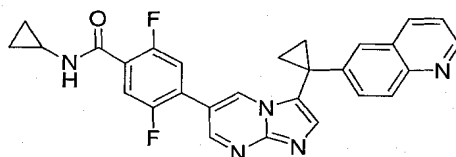
- Este composto foi preparado a partir de ácido 2,5-diflúor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico, que foi preparado a partir de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 75. LCMS: (M+H) = 456,0.

- 10 Exemplo 78: 2,5-Diflúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]benzamida



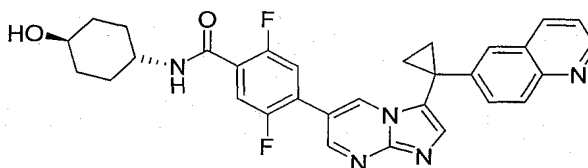
- Este composto foi preparado a partir de ácido 2,5-diflúor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 75. LCMS: (M+H) = 442,0.

- 15 Exemplo 79: N-Ciclopropil-2,5-diflúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo [1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



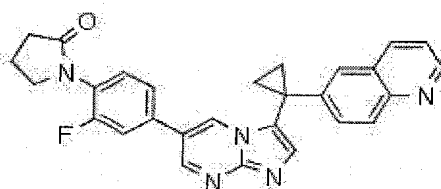
Este composto foi preparado a partir de ácido 2,5-difluor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 75. LCMS: (M+H) = 482,0.

Exemplo 80: 2,5-Difluor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



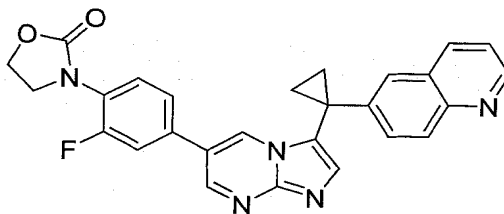
Este composto foi preparado a partir de ácido 2,5-difluor-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 75. LCMS: (M+H) = 540,2.

Exemplo 81: 1-{2-Fluor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]fenil}pirrolidin-2-ona



Em uma solução de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (20 mg, 0,04 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foram adicionados 2-pirrolidinona (5,7 mg, 0,067 mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (1 mg, 0,009 mmol), iodeto de cobre(I) (0,8 mg, 0,004 mmol) e carbonato de potássio (13 mg, 0,095 mmol). A mistura foi irradiada a sob micro-ondas a 150°C durante 1 hora. Depois de resfriar em TA, a solução foi purificada por RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+H)⁺ = 464,1.

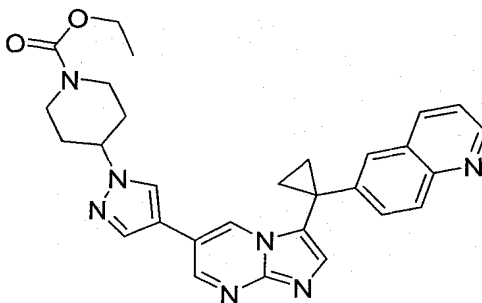
Exemplo 82: 3-{2-Fluor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona



Este composto foi preparado a partir de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 81. LCMS: (M+H) = 461,0.

Exemplo 83: 4-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-

5 1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de etila



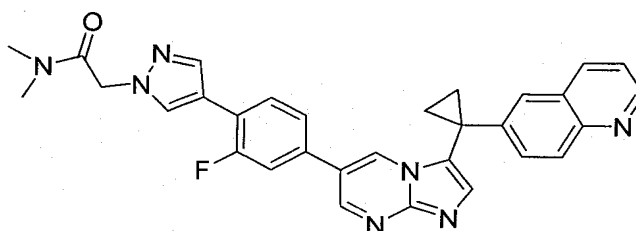
Etapa 1. 6-{1-[6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

4-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, que foi preparado usando um procedimento que foi análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 88 Etapas 1 - 4, foi tratado com TFA em cloreto de metileno, para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 436,1.

Etapa 2. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de etila

15 6-{1-[6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (4 mg, 0,0092 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) e resfriado a 0°C, seguido pela adição de Cloroformiato de etila (1,0 µL, 0,01 mmol) e N,N-di-isopropilamina (4,0 µL, 0,023 mmol). A solução foi permitida gradualmente aquecer em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 508,2.

Exemplo 84: 2-(4-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Etapa 1: [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butila

5 Em uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 g, 7,7 mmols) em N,N-dimetilformamida (25 mL) foi adicionado 2-bromoacetato de *terc*-butila (1,2 mL, 8,5 mmols) e carbonato de cézio (3,8 g, 0,012 mol). A suspensão foi agitada durante a noite em TA e dividida com EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada com
10 MgSO₄, filtrada e concentrada para proporcionar o composto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa. LCMS: (M+H) = 309,4.

Etapa 2: [4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butila

 Em uma solução de 4-bromo-2-flúor-1-iodobenzeno (380 mg, 1,3 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
15 dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butila (390 mg, 1,3 mmol), 2M carbonato de sódio em água (2,5 mL) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (40 mg, 0,04 mmol). A solução foi desgaseificada com N₂ e aquecida a 80°C durante a noite. A mistura foi resfriada em TA, vertida em água, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O
20 resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em uma coluna de sílica-gel com EtOAc em Hexanos (30%) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+57) = 299,0.

Etapa 3: 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-1H-pirazol-1-ilacetato de *terc*-butila

25 Em uma solução de [4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il] acetato de *terc*-butila (400 mg, 0,001 mol) em 1,4-dioxano (3 mL) foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (270

mg, 1,2 mmol), fosfato de potássio (640 mg, 3,0 mmols) e tetrakis(trifenil-fosfina)paládio (70 mg, 0,06 mmol). A solução foi desgaseificada com N₂ e aquecida a 120°C durante 3 horas. A solução foi resfriada em TA, vertida em água, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em uma coluna de sílica-gel com EtOAc em Hexanos (50%) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+H) = 370,1.

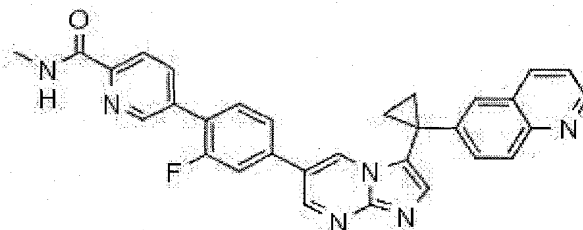
Etapa 4: (4-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butila

Uma mistura de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-1H-pirazol-1-ilacetato de *terc*-butila (100 mg, 0,27 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (67,2 mg, 0,273 mmol) em etanol (2 mL) foi agitada durante a noite a 100°C. A solução foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em CH₂Cl₂ (0-90%) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+H) = 561,1.

Etapa 5: 2-(4-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida

Em uma solução de (4-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil-1H-pirazol-1-il)acetato de *terc*-butila (20 mg, 0,04 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado TFA (1 mL), e a solução foi agitada em TA durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,5 mL), tratado com 2M de dimetilamina em THF (0,036 mL), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (24 mg, 0,054 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (19 µL, 0,11 mmol). A solução foi agitada em TA durante 3 horas e purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+H) = 532,0.

Exemplo 85: 5-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-(4-bromo-3-fluorofenil)pirimidin-2-amina

Em uma solução de 5-bromopirimidin-2-amina (2,1 g, 0,012 mol) em 1,4-dioxano (30 mL) foram adicionados ácido (4-bromo-3-fluorofenil) bórico (2,0 g, 0,0091 mol), fosfato de potássio (6,4 g, 0,030 mol) e tetrakis (trifenilfosfina)paládio (700 mg, 0,6 mmol), água (5 mL). A solução foi desga-
seificada com N₂ e aquecida a 120°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada em TA, vertida em água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtO-
Ac em CH₂Cl₂ (0,30%) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+H) = 267,9.

Etapa 2: 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil} quinolina

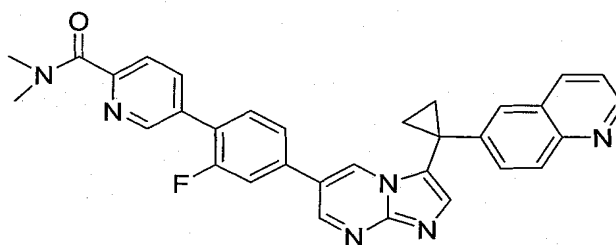
Uma mistura de 5-(4-bromo-3-fluorofenil)pirimidin-2-amina (0,50 g, 1,9 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,463 g, 1,88 mol) em etanol (20 mL) foi agitada durante a noite a 100°C. A solução foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com MeOH em CH₂Cl₂ (0,6%) para proporcionar o composto desejado. LCMS: (M+H) = 458,9.

Etapa 3: 5-{2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] fenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida

Em uma solução de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (20 mg, 0,04 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foram adicionados N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina-2-carboxamida (17 mg, 0,065 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (3 mg, 0,003 mmol) e fosfato de potássio (28 mg, 0,13 mol). A mistura foi aquecida durante a noite a 120°C. Depois de resfriar em TA, a solução foi purificada

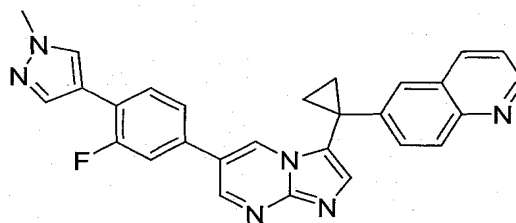
por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o composto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 515,0.

Exemplo 86: 5-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



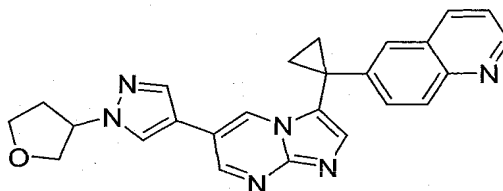
- 5 Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 85. LCMS: (M+H) = 529,0.

- 10 **Exemplo 87:** 6-(1-{6-[3-Flúor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 85. LCMS: (M+H) = 461,1.

- 15 **Exemplo 88:** 6-(1-{6-[1-(Tetra-hidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Etapa 1. Metanossulfonato de tetra-hidrofurano-3-ila

3-Hidroxitetra-hidrofurano (83,3 μ L, 1,03 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (2 mL anidro) e resfriado a 0°C, seguido pela adição de trietilamina (166 μ L, 1,2 mmol) e cloreto de metanossulfonila (88 μ L, 1,14 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 horas, ao mesmo tempo
 5 que aquecendo gradualmente em temperatura ambiente. A reação foi extinguida com água, diluída com cloreto de metileno (20 mL), e as camadas resultantes foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2 \times 2 mL), e as fases aquosas combinadas foram extraídas com cloreto de metileno (2 \times 3 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura
 10 (2 \times 2 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi diretamente usado na próxima etapa.

Etapa 2. 1-(tetra-hidrofurano-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Metanossulfonato de tetra-hidrofurano-3-ila foi dissolvido em
 15 N,N-dimetilformamida (0,5 mL) e adicionado a uma solução pré-agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,52 mmol) e hidreto de sódio (25 mg, 1,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL). A mistura foi aquecida a 60°C durante 2 d, resfriada em TA e purificada por RP-HPLC para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 265,1.

20 Etapa 3. 5-[1-(tetra-hidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

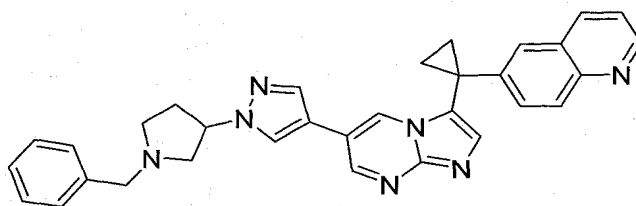
Em uma solução de 1-(Tetra-hidrofurano-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (110 mg, 0,42 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foram adicionados EtOH (1 mL) e água (0,4 mL). Os seguintes reagentes foram adicionados sucessivamente: 5-bromopirimidin-2-amina
 25 (75 mg, 0,43 mmol), carbonato de potássio (180 mg, 1,3 mmol) e complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (1:1) (20 mg, 0,02 mmol). O vaso foi purgado várias vezes com N₂ e aquecido a 100°C durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite, concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel (coluna de 40 g, 0-15% de MeOH/cloreto de metileno) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 232,0.

Etapa 4. 6-(1-{6-[1-(tetra-hidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a] piri-

midin-3-il}ciclopropil)quinolina

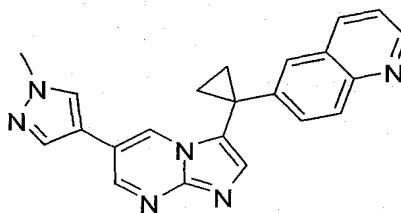
O composto de título foi preparado como um sal de TFA a partir da condensação de 5-[1-(tetra-hidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído usando um procedimento análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 7, Etapa 8. LCMS: (M+H) = 423,1.

Exemplo 89: 6-(1-{6-[1-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Este composto foi preparado como um sal de TFA usando um procedimento que foi análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 88, Etapas 1-4 para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 512,2.

Exemplo 90: 6-{1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil}quinolina



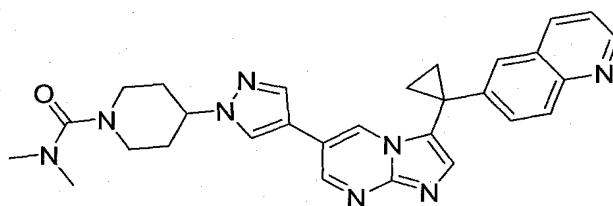
Etapa 1. 6-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil} quinolina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 88, Etapas 3-4 a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol. O grupo tritila de 6-{1-[6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina foi removido em tratamento com ~1% de TFA em acetonitrila, e foi purificado por RP-HPLC. LC/MS 353,1 (M+1H)

Etapa 2. 6-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil} quinolina

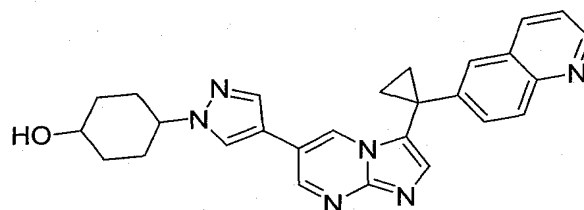
Em uma solução de 6-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (6 mg, 0,017 mmol) em N,N-dimetilformamida (200 μ L) foram adicionados carbonato de potássio (4,0 mg, 0,029 mmol) e iodeto de metila (3 mL, 0,048 mmol). Depois de agitar em TA durante 16 horas, a mistura reacional foi purificada por RP-HPLC para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 367,0.

Exemplo 91: N,N-Dimetil-4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxamida



Este composto foi preparado usando um procedimento que foi análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 83 usando cloreto de metileno como um solvente e cloreto de N,N-dimetilcarbamoila como o agente de acilação na Etapa 2 para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 507,2.

Exemplo 92: 4-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclo-hexanol



Etapa 1. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclo-hexanona

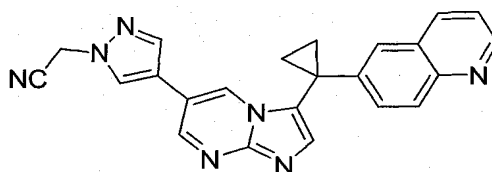
A mistura reacional bruta que contém 6-(1-{2-[1-(1,4-dioxaspiro [4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil) quinolina (~30 mg, 0,07 mmol), preparada usando um procedimento análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 88 que começa a partir de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol, foi concentrada e tratada diretamente com AcOH (1 mL), água (100 μ L) e aquecida a 100°C durante 1 hora para proporcionar

o produto desejado que foi purificado por RP-HPLC. LCMS: (M+H) = 449,2.

Etapa 2. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclo-hexanol

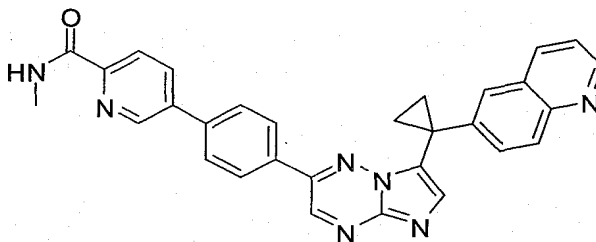
5 4-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclo-hexanona (16 mg, 0,036 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL) e resfriado a cerca de -20°C, seguido pela adição de tetra-hidroborato de sódio (3,0 mg, 0,079 mmol). A mistura reacional foi permitida gradualmente aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto
10 desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 451,1.

Exemplo 93: {4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitrila



Este composto foi preparado como um sal de TFA usando um procedimento análogo àquele para o Exemplo 88, Etapas 2-4. LCMS: (M+H)
15 = 392,1.

Exemplo 94: N-metil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida



Etapa 1. 6-(4-bromofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos
20 àqueles descritos para a síntese do Exemplo 7, Etapas 3-5 a partir de 4-bromoacetofenona. LCMS: (M+H₂O +H) = 269,0/271,0.

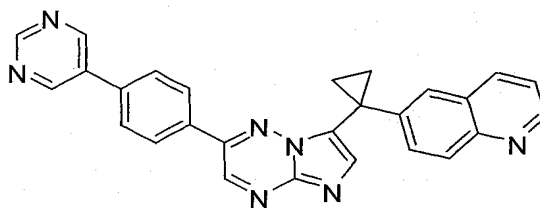
Etapa 2. 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil} quinolina

Este composto foi preparado a partir da condensação de 6-(4-bromofenil)-1,2,4-triazin-3-amina e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído usando um procedimento análogo àquele descrito para a síntese do Exemplo 7, Etapa 8. LCMS: (M+H) = 442,3/444,2.

5 Etapa 3. N-metil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida

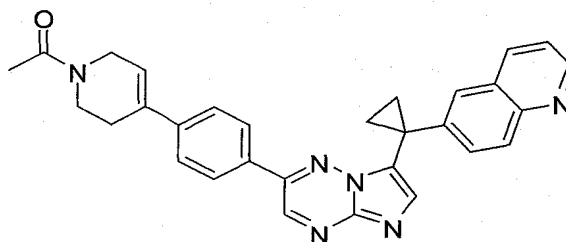
Em uma solução de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina (10,0 mg, 0,0226 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL), EtOH (0,2 mL) e água (0,2 mL), foram adicionados N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (12 mg, 0,045 mmol), carbonato de cério (15 mg, 0,045 mmol) e complexo de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (1:1) (1,8 mg, 0,0023 mmol). O vaso reacional foi purgado com N₂, e em seguida aquecido em um tubo selado a 120°C durante 1 hora. Os dados de LCMS e HPLC indicaram que a reação foi concluída. A mistura foi purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 498,1.

Exemplo 95: 6-{1-[2-(4-Pirimidin-5-il-fenil)imidazo[1,2-b][1, 2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina



20 Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 94. LCMS: (M+H) = 442,1.

Exemplo 96: 6-(1-{2-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil)quinolina



Etapa 1. 4-{4-[7-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]fenil}-3,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 94. LCMS: (M+H) = 545,2.

5 **Etapa 2.** Cloridrato de 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina

4-{4-[7-(1-Quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]fenil}-3,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (36,0 mg, 0,0661 mmol) foi dissolvido em 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (5,0 mL) e agitado em TA durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo, e o resíduo foi azeotropicamente lavado com acetonitrila. O material bruto foi usado na próxima etapa. LCMS: (M+H) = 445,0.

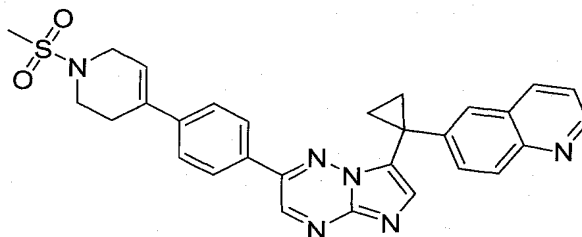
10

Etapa 3. 6-(1-{2-[4-(1-acetil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina

15 Em uma solução de cloridrato de 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-Tetra-hidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina (12 mg) em N,N-dimetilformamida (1 mL) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados N,N-di-isopropiletilamina (23,0 µL, 0,132 mmol; ~5 equiv.) e cloreto de acetila (3,8 µL, 0,053 mmol; ~2,0 equiv.). A solução resultante foi agitada em TA durante 1 hora, extinguida com MeOH e purificada diretamente por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 487,1.

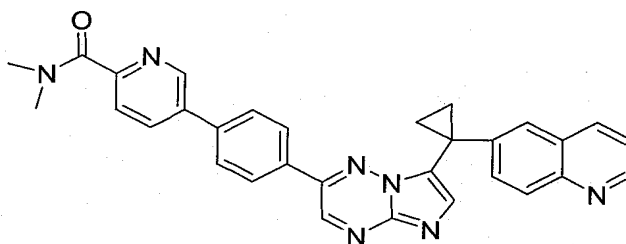
20

Exemplo 97: 6-[1-(2-[4-[1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il]fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina



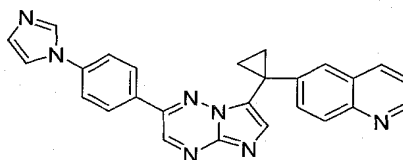
Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de cloridrato de 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-7-il}ciclopropil)quinolina usando procedimentos análogos à-
queles para o Exemplo 96. LCMS: (M+H) = 523,2.

- 5 Exemplo 98: N,N-Dimetil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 94. LCMS: (M+H) =
10 512,3

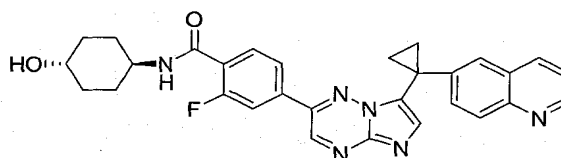
- Exemplo 99: 6-(1-{2-[4-(1H-Imidazol-1-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)-quinolina



- Em uma solução de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-7-il]ciclopropil}quinolina (15 mg, 0,034 mmol) e 1H-imidazol (2,77 mg, 0,0407 mmol) em 1,4-dioxano (0,50 mL), foram adicionados (1S,2S)-N,N'-
15 dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,96 mg, 0,0068 mmol), iodeto de cobre(I) (0,64 mg) e carbonato de potássio (9,84 mg). A mistura foi refluxada durante a noite. Depois de resfriar em TA, a mistura foi purificada por RP-HPLC (pH

2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 430,4.

Exemplo 100: 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxíciclo-hexil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclo-propil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



5 Etapa 1. 6-{1-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il] ciclo-propil}quinolina

Uma mistura de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (80,0 mg, 0,297 mmol, Exemplo 7, Etapas 1-5) e cloro(1-quinolin-6-ilciclo-propil)acetaldeído (0,088 g, 0,36 mmol) em álcool isopropílico (3 mL) e uma gota de água, foi aquecida a 110°C durante 48 horas. A mistura foi ajustada em pH 9 com trietilamina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em CH₂Cl₂ (0-60%) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 459,9/461,9.

15 Etapa 2. 2-Flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzonitrila

Uma mistura de 6-1-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropilquinolina (0,060 g, 0,13 mmol), triidrato de hexacianoferato(II) de potássio (0,02 g, 0,05 mmol), carbonato de sódio (0,016 g, 0,16 mmol) e acetato de paládio (0,001 g, 0,006 mmol) em N,N-dimetilacetamida (1,0 mL, 11 mmol) foi agitada a 120°C durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com MeOH em CH₂Cl₂ (0-5%) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 407,1.

25 Etapa 3. Ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzoico

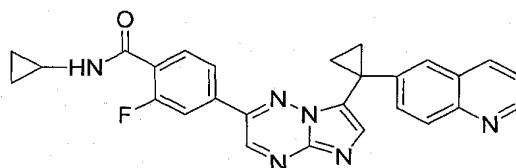
2-Flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] tria-

zin-2-il]benzonitrila (40,0 mg, 0,0984 mmol) em ácido clorídrico concentrado (0,6 mL, 0,006 mol) foi agitado durante a noite a 110°C. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi coevaporado com tolueno e secado para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 426,0.

5 Etapa 4. 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

N,N-Di-isopropiletilamina (6,4 µL, 0,037 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (5,2 mg, 0,012 mmols), cloridrato de trans-4-aminociclo-hexanol e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio (8,1 mg, 0,018 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,6 mL) a 0°C, e foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi diluída com metanol e purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 523,0.

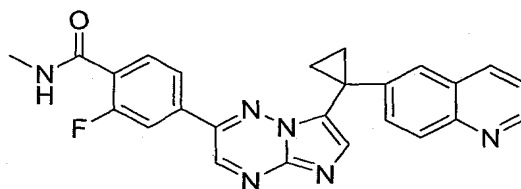
15 Exemplo 101: N-Ciclopropil-2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 100.

20 LCMS: (M+H) = 465,0

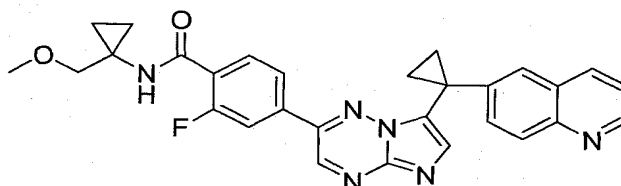
Exemplo 102: 2-Flúor-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]

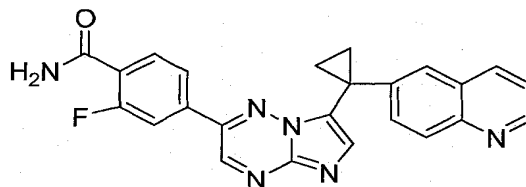
benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 100.
LCMS: (M+H) = 439,1.

Exemplo 103: 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



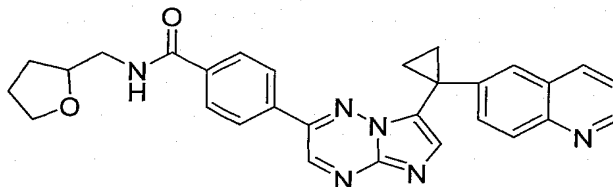
5 Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 100.
LCMS: (M+H) = 509,1.

Exemplo 104: 2-Flúor-4-(7-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida.



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 100.
LCMS: (M+H) = 425,1.

15 Exemplo 105: 4-[7-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)benzamida



Etapa 1. 4-(oxoacetil) benzoato de metila

Em uma solução de metil éster de ácido 4-acetilbenzoico (25 g, 0,14 mol) em dimetil sulfóxido (300 mL) foi adicionada uma solução de bro-

meto de hidrogênio lentamente em água (48%, 48 mL) em TA com agitação. A mistura foi agitada durante a noite a 60°C. Depois de resfriar em TA, foi vertida em gelo-água. O precipitado foi filtrado e secado para proporcionar o produto desejado (15,6 g, 79%).

5 Etapa 2. 4-(dietoxiacetil) benzoato de metila

Uma mistura de 4-(oxoacetil) benzoato de metila (13,5 g, 0,0702 mol), ortoformiato de etila (29 mL, 0,18 mol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,7 g) em tolueno (150 mL) foi refluxada durante 2 horas. Depois de resfriar em TA, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi cromatografado em sílica-gel para proporcionar o produto desejado (15,4 g, 82%). LCMS: (M+Na) = 289,0.

Etapa 3. 4-(3-oxo-2,3-diidro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila

Uma mistura de 4-(dietoxiacetil) benzoato de metila (15,4 g, 0,0578 mol), cloridrato de semicarbazida (7,1 g, 0,064 mol), N,N-di-isopropiletilamina (12 mL, 0,069 mol) em 1,2-dicloroetano (150 mL) e metanol (2 mL) foi aquecida a 95°C durante 4 horas. À mistura foi adicionado um adicional de 0,1 equivalente cloridrato de semicarbazida. A mistura foi agitada a 95°C durante 1 hora. Depois de resfriar em TA, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com água, salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi refluxado com ácido acético (100 mL) e água (1,0 mL) durante a noite. A mistura foi concentrada para produzir material bruto quantitativo que foi diretamente usado na próxima etapa.

Etapa 4. 4-(3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila

Uma mistura de 4-(3-oxo-2,3-diidro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila (13,4 g, 0,0580 mol), cloreto de fosforila (30 mL, 0,3 mol) em clorofórmio (50 mL) foi refluxada (temperatura de banho de óleo cerca de 100°C) durante 2 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura foi concentrada para remover cloreto de fosforila em excesso. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e vertido em gelo-água e cuidadosamente neutralizado com K₂CO₃. A camada orgânica foi separada, e a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, concentradas e também purificadas por cromatografia, para proporcionar o pro-

duto desejado (2,5 g, 17%). LCMS: (M+H) = 249,9. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ em ppm, 3,98 (s, 3H), 8,18 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,96 (s, 1H).

Etapa 5. 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila

Uma solução de 4-(3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila (180 mg, 0,721 mmol) e 2M de amônia em álcool isopropílico (5 ml, 10 mmols) foi agitada a 25°C durante 3 horas. A reação foi diluída com água, e o precipitado foi filtrado para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H₂O+H) = 249,0.

Etapa 6. 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metila

Uma mistura de 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila (160 mg, 0,70 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldéido (200 mg, 0,83 mmol) em álcool isopropílico (6 mL) foi aquecida a 110°C durante 24 horas. A mistura foi ajustada em pH 9 adicionando trietilamina, e em seguida os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em CH_2Cl_2 (0-60%) para proporcionar o produto desejado (130 mg, 44%). LCMS: (M+H) = 421,1.

Etapa 7. ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico

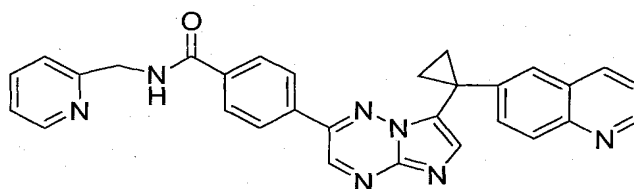
Monodrato de hidróxido de lítio (14 mg, 0,34 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metila (30,0 mg, 0,07 mmol) em THF (0,3 mL), metanol (0,3 mL) e água (0,2 mL). A mistura foi agitada em TA durante 2 horas e ajustada em pH 2 com HCl conc.. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi secado para fornecer o produto bruto que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 408,1.

Etapa 8. 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)benzamida

N,N-Di-isopropiletilamina (13 μL , 0,074 mmol) foi adicionada à mistura de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (10,0 mg, 0,0245 mmol), (tetra-hidrofurano-2-il)metanamina (8,0

mg) e hexafluorofosfato de benztiazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (16 mg, 0,037 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) a 0°C. A mistura foi agitada em TA durante 3 horas e purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 491,1.

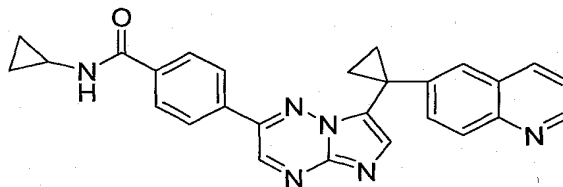
- 5 Exemplo 106: N-(Piridin-2-ilmetil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 498,1.

10

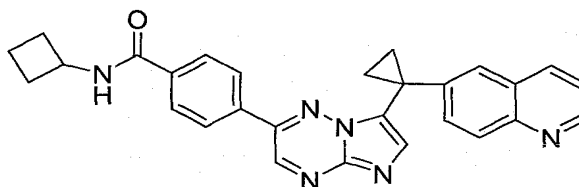
- Exemplo 107: N-Ciclopropil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 447,1.

15

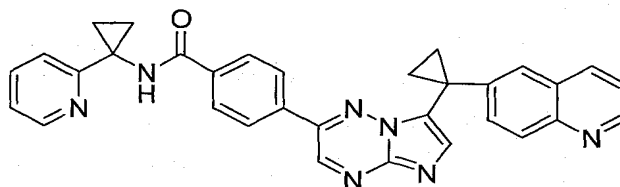
- Exemplo 108: N-Ciclobutil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de

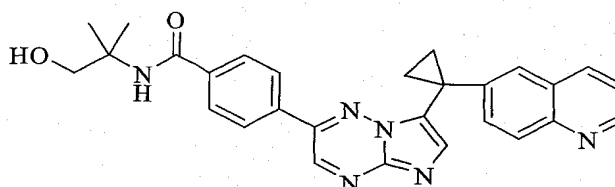
ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 460,1.

- 5 Exemplo 109: N-(1-Piridin-2-ilciclopropil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



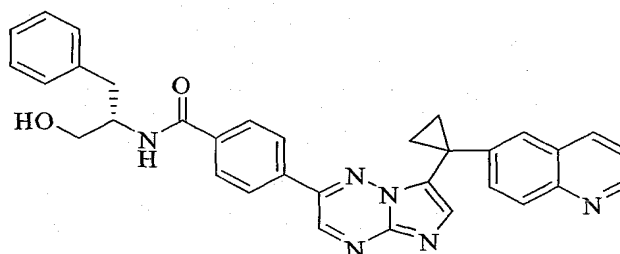
Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 524,1.

- 10 Exemplo 110: N-(2-Hidróxi-1,1-dimetiletil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



- 15 Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 479,1.

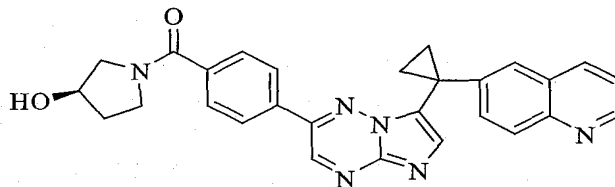
Exemplo 111: N-[(1S)-1-benzil-2-hidroxietil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de

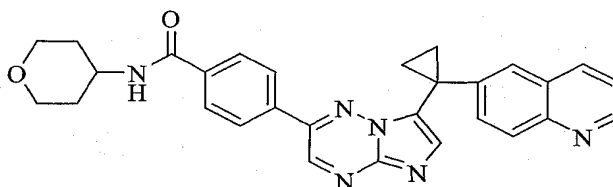
ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ílciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-í]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 541,1.

Exemplo 112: (3R)-1-{4-[7-(1-Quinolin-6-ílciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-í]benzoil}pirrolidin-3-ol



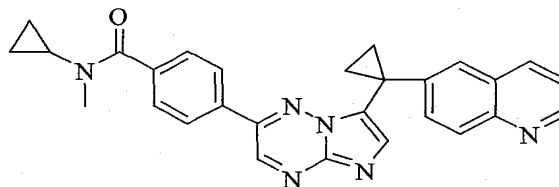
Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ílciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-í]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 477,1.

Exemplo 113: 4-(7-(1-(Quinolin-6-í)lciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-í)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-í)benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ílciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-í]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105. LCMS: (M+H) = 491,1.

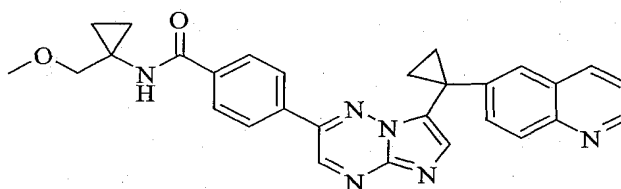
Exemplo 114: N-Ciclopropil-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-ílciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-í]benzamida



Hidreto de sódio (0,54 mg, 0,013 mmol) foi adicionado a uma solução de N-ciclopropil-4-[7-(1-quinolin-6-ílciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]

triazin-2-il]benzamida (3,0 mg, 0,0067 mmol) em THF (0,5 mL) em TA. A mistura foi agitada durante 10 minutos, e em seguida iodeto de metila (1,2 μ L, 0,020 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas em TA. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi diluída com metanol e purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 460,1.

Exemplo 115: N-[1-(Metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapa 1. [1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de benzila

Cloroformiato de etila (0,17 mL, 0,0018 mol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-[(benzilóxi)carbonil]aminociclopropanocarboxílico (0,35 g, 0,0015 mol) e trietilamina (0,25 mL, 0,0018 mol) em THF (5,0 mL) a -10°C. A mistura foi agitada em TA durante 30 minutos, filtrada e lavada com THF. Tetra-hidrobórato de sódio (0,11 g, 0,0030 mol) em água (1,0 mL) foi adicionado ao filtrado a 0°C, e agitado em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi extinguida cuidadosamente com 1N de HCl e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com NaHCO₃ saturado, salmoura, secado em MgSO₄, filtrado e concentrado para produzir o produto bruto (0,32 g, 97%). LCMS: (M+H) = 222,0, (M+Na) = 244,0.

Etapa 2. [1-(metoximetil)ciclopropil]carbamato de benzila

Em uma solução de [1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de benzila (0,32 g, 0,0014 mol) em cloreto de metileno (5,0 mL) foi adicionado sequencialmente MS 4Å em pó, N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (0,77 g, 0,0036 mol) e tetrafluoroborato de trimetiloxônio (0,43 g, 0,0029 mol) em TA. A mistura foi agitada durante 5 horas, filtrada através de uma almofada de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi lavado com 1N de HCl, água, salmoura, secado em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em hexanos (0-30%) para

proporcionar o produto desejado (140 mg, 41%). LCMS: (M+H) = 236,1.

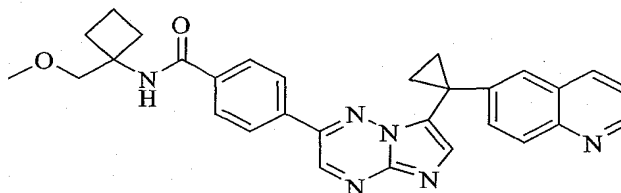
Etapa 3. 1-(Metoximetil)ciclopropanamina.

Em uma solução de [1-(metoximetil)ciclopropil]-carbamato de benzila (400,0 mg, 1,700 mmol) em metanol (5,0 mL) foi adicionado Pd/C (50,0 mg) e agitada sob hidrogênio (balão) durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado. LCMS: (M+H) = 102,1.

Etapa 4. N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

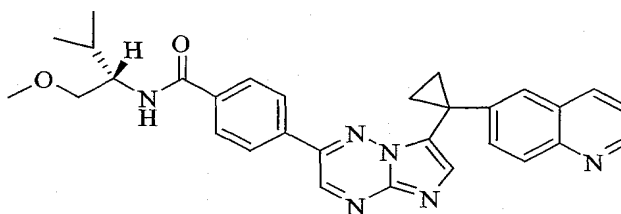
Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105, Etapa 8. LCMS: (M+H) = 491,1.

Exemplo 116: N-[1-(Metoximetil)ciclobutil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 115. LCMS: (M+H) = 505,3.

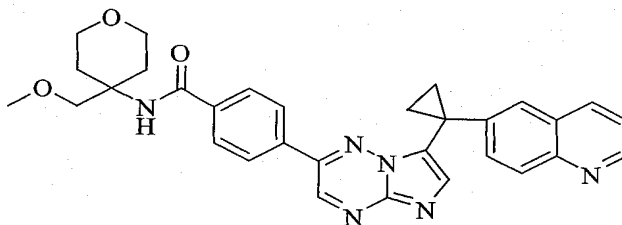
Exemplo 117: N-[(1S)-1-(Metoximetil)-2-metilpropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico

usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 115. LCMS: (M+H) = 507,1.

Exemplo 118: N-[4-(Metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



5 **Etapa 1.** [4-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]carbamato de *terc*-butila

Cloroformiato de etila (0,234 mL, 0,00245 mol) foi adicionado a uma solução de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]tetra-hidro-2H-piran-4-carboxílico (0,5 g, 2,0 mmols) e trietilamina (0,341 mL, 2,45 mmol) em THF (6,8 mL) a -10°C. A mistura foi agitada em TA durante 30 minutos, filtrada e
10 lavada com THF. Tetra-hidroborato de sódio (0,15 g, 4,1 mmols) em água (1,0 mL) foi adicionado ao filtrado a 0°C, e em seguida agitado em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi extinguida com solução de NH₄Cl saturada, extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com NaHCO₃ saturado, salmoura, secado em MgSO₄, filtrado e concentrado para produzir o produto
15 bruto que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+Na) = 254,1; (M-100+H) = 132,1.

Etapa 2. [4-(metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]carbamato de *terc*-butila

Em uma solução de [4-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il] carbamato de *terc*-butila (0,89 g, 3,8 mmols) em cloreto de metileno (19,2 mL)
20 foi adicionado sequencialmente MS 4Å em pó, N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (2,0 g, 9,6 mmols) e tetrafluoroborato de trimetiloxônio (1,1 g, 7,7 mmols) em TA. A mistura foi agitada durante 5 horas, filtrada através de uma almofada de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi lavado com CuSO₄ aquoso, água, salmoura, secado em MgSO₄, filtrado e concentrado.
25 O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em hexanos (0-30%) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+Na) = 268,0

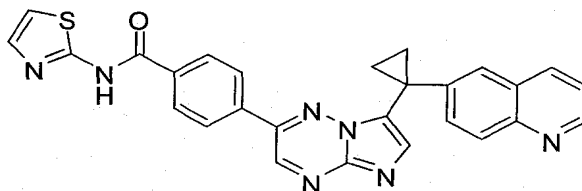
Etapla 3. cloridrato de 4-(metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-amina

Em uma solução de [4-(metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il] carbamato de *terc*-butila (0,45 g, 0,0018 mol) em EtOAc (0,2 mL) foram adicionados 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (3 mL) e agitada durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para produzir o composto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 146,2.

Etapla 4. N-[4-(metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

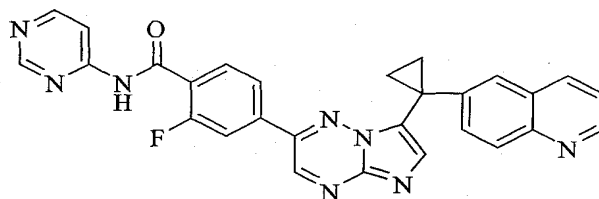
Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105, Etapa 8. LCMS: (M+H) = 535,2.

Exemplo 119: 4-[7-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



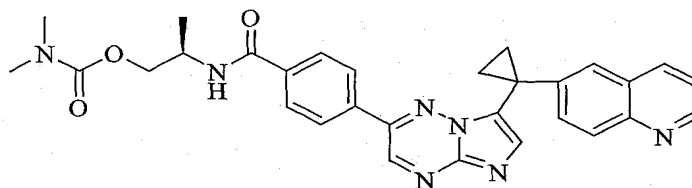
N,N-Di-isopropiletilamina (6,4 μ L, 0,037 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (5,0 mg, 0,012 mmol), 1,3-tiazol-2-amina (2,3 mg, 0,024 mmol) e hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (7,0 mg, 0,018 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,6 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante 4 horas em TA e purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 490,0.

Exemplo 120: N-Pirimidin-4-il-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 119. LCMS: (M+H) = 485,1.

- 5 Exemplo 121: N-[4-(Metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapa 1. Dimetilcarbamato de (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propila

Cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla (0,12 mL, 0,0013 mol) foi adicionado a uma solução de [(1R)-2-hidróxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butila (0,150 g, 0,856 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,2 mmol) e piridina (0,14 g, 1,7 mmol) em cloreto de metileno (3,0 mL). A mistura foi agitada durante a noite, diluída com EtOAc e lavada com 1N de HCl, NaHCO₃ saturado e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em hexanos (0-30%) para proporcionar o produto desejado.

Etapa 2. Cloridrato de dimetilcarbamato de (2R)-2-aminopropila.

Em uma solução de dimetilcarbamato de (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propila (16,0 mg, 0,0650 mmol) em EtOAc (0,2 mL) foram adicionados 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (0,5 mL) e agitada durante 1 hora. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para produzir o composto desejado. LCMS: (M+H) = 147,1.

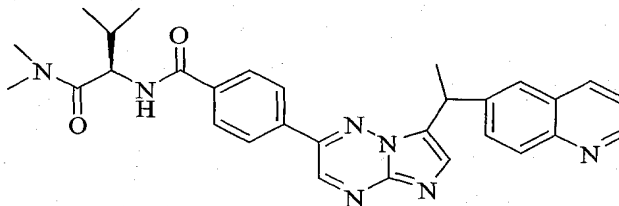
Etapa 3. N-[4-(metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida.

Este composto foi preparado como um sal de TFA a partir de

ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 105, Etapa 8.

LCMS: (M+H) = 536,2

Exemplo 122: N-((1R)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil)-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapa 1. 3-quinolin-6-ilbut-3-en-1-ol.

Acetato de paládio (100 mg, 0,6 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (8,0 g, 31 mmols) e 3-bromo-3-buten-1-ol (6,2 g, 41 mmols) em tolueno (118 mL) e água (12 mL), seguido por adição de 2-(dicro-hexilfosfino)-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenila (500 mg, 1 mmol). A mistura foi agitada a 100°C durante 6 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em cloreto de metileno (0-50%) para proporcionar o produto desejado.

Etapa 2. 3-quinolin-6-ilbutan-1-ol

Uma mistura de 3-quinolin-6-ilbut-3-en-1-ol (1,0 g, 0,0050 mol), platina em carbono (5% em peso suportados por carbono ativado, úmido, F101 tipo Degussa ra/p de, 0,20 g) em metanol (15,0 mL) foi agitada sob hidrogênio (com um balão) em TA durante 5 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir o produto desejado (1,0 g, 99%). LCMS: (M+H) = 202,1.

Etapa 3. 3-quinolin-6-ilbutanal

Em uma solução de 3-quinolin-6-ilbutan-1-ol (0,060 g, 0,30 mmol) em cloreto de metileno (3,0 mL) foram adicionados radical livre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxi (0,005 g, 0,03 mmol) e diacetato de iodo-

benzeno (0,10 g, 0,33 mmol). A reação foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi purificada por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em hexanos (0-40%) para proporcionar o produto desejado (0,050 g, 84%). LCMS: (M+H) = 200,0.

5 Etapa 4. 2-cloro-3-quinolin-6-ilbutanal

L-Prolina (5,8 mg, 0,050 mmol) foi adicionada a uma solução de 3-quinolin-6-ilbutanal (50 mg, 0,25 mmol) em clorofórmio (0,5 mL) a 0°C seguida por adição de N-clorossuccinimida (36,9 mg, 0,276 mmol). A mistura foi agitada em TA durante 2 horas, diluída com hexanos e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em cloreto de metileno (0-10%) para proporcionar o produto desejado (0,048 g, 82%). LCMS: (M+H) = 234,1/236,1.

Etapa 4. 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metila

15 Uma mistura de 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metila (50 mg, 0,217 mmol) e 2-cloro-3-quinolin-6-ilbutanal (61 mg, 0,26 mmol) em álcool isopropílico (3,0 mL) foi aquecida a 110°C durante 48 horas. A mistura foi ajustada em pH 9 adicionando trietilamina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em cloreto de metileno (0-60%) para proporcionar o produto desejado (0,020 g, 22%). LCMS: (M+H) = 410,0.

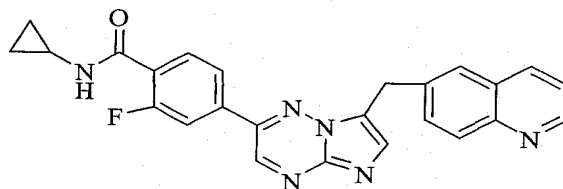
Etapa 5. Ácido 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzoico

Monoidrato de hidróxido de lítio (24 mg, 0,57 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metila (47 mg, 0,115 mmol) em THF (0,5 mL) e metanol (0,5 mL) e água (0,2 mL). A mistura foi agitada em TA durante 2 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi ajustada com HCl conc. em pH 2. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi diretamente usado na próxima etapa. LCMS: (M+H) = 396,1.

Etapa 6. N-(1R)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

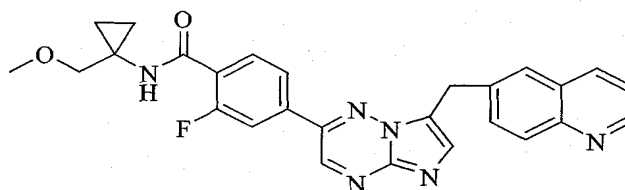
N,N-Di-isopropiletilamina (13 μ L, 0,074 mmol) foi adicionada à mistura de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzoico (9,70 mg, 0,0245 mmol), (2R)-2-amino-N,N,3-trimetilbutanamida (5,3 mg, 0,037 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio (16 mg, 0,037 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,6 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante a noite em TA, purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o composto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 522,1.

Exemplo 123: N-Ciclopropil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida.



N,N-Di-isopropiletilamina (6,4 μ L, 0,037 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzoico (4,9 mg, 0,012 mmols, preparado como descrito no Exemplo 7, Etapas 1-10), ciclopropilamina (1,4 mg, 0,024 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (9,6 mg, 0,018 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,6 mL) a 0°C. A mistura foi agitada em TA durante 3 horas e purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 439,0.

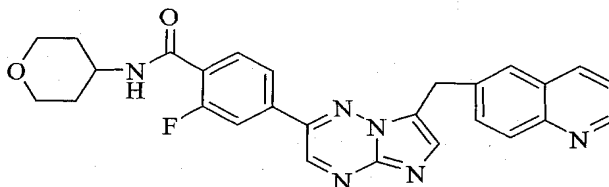
Exemplo 124: 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida.



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS:

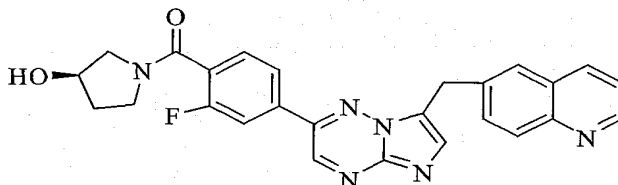
(M+H) = 438,1.

Exemplo 125: 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)benzamida



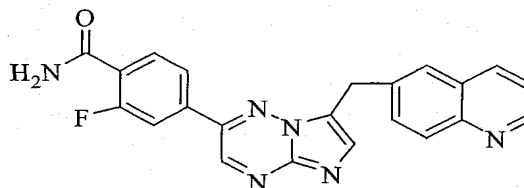
5 Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 483,1.

Exemplo 126: (3R)-1-{2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol



10 Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 469,1.

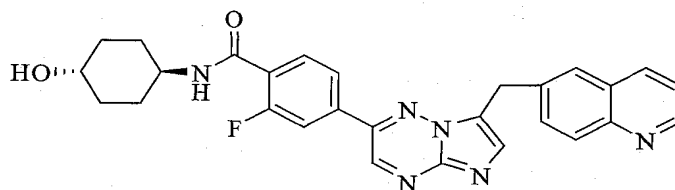
Exemplo 127: 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



15 Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 399,0.

Exemplo 128: 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)]

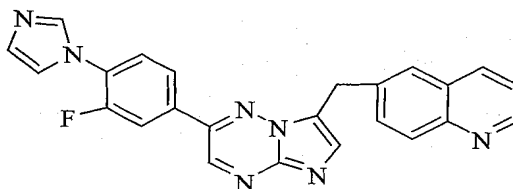
imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

5 LCMS: (M+H) = 497,1.

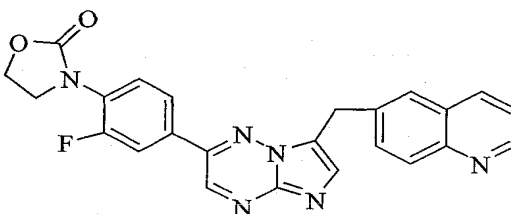
Exemplo 129: 6-{2-[3-Flúor-4-(1H-imidazol-1-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-7-ilmetil}quinolina



Em uma solução de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (6,5 mg, 0,015 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foram adicionados (1S,2S)-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,42 mg, 0,0030 mmol), iodeto de cobre(I) (0,28 mg, 0,0015 mmol), 1H-imidazol (2,0 mg, 0,030 mmol) e carbonato de potássio (4,34 mg, 0,0314 mmol). A mistura foi agitada durante a noite a 100°C. Depois de resfriar em TA, a mistura foi purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 422,0

15

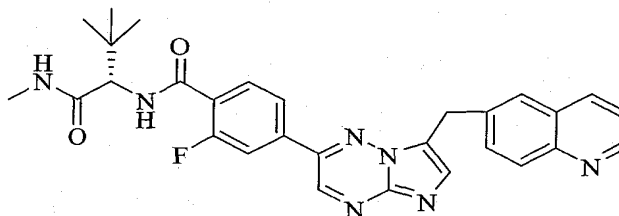
Exemplo 130: 3-{2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ylmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando

a partir de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 129. LCMS: (M+H) = 441,1.

Exemplo 131: N-(1S)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapa 1. (2S)-2-(2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila

N,N-Di-isopropiletilamina (160 μ L, 0,90 mmol) foi adicionada à mistura de ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (90,0 mg, 0,225 mmol), cloridrato de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila (63 mg, 0,281 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (150 mg, 0,34 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,0 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante a noite em TA, e foi adicionada ao acetonitrila aquoso. O precipitado foi filtrado, secado para produzir o produto desejado (0,093 g, 72%). LCMS: (M+H) = 569,5.

Etapa 2. Ácido (2S)-2-(2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoico

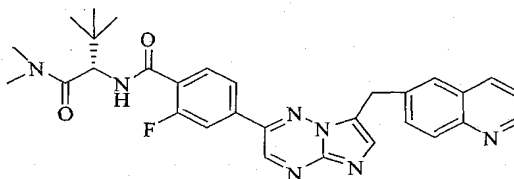
Ácido de trifluoroacético (1,0 mL, 0,013 mol) foi adicionado a uma solução de (2S)-2-(2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila (0,092 g, 0,16 mmol) em cloreto de metileno (1,0 mL) e agitada em TA durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 513,4.

Etapa 3. N-(1S)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

N,N-Di-isopropiletilamina (20 μ L, 0,11 mmol) foi adicionada à mistura de sal de TFA de ácido 3,3-dimetilbutanoico de (2S)-2-(2-flúor-4-[7-

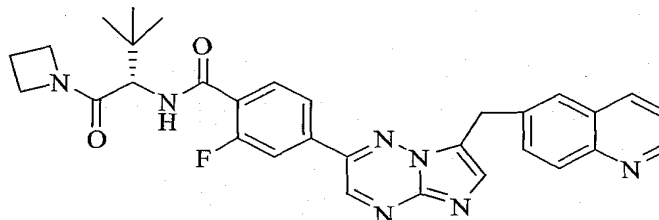
(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino) (19,2 mg, 0,0376 mmol), metilamina (2M em THF, 0,2 mL, 0,4 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (25 mg, 0,056 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) a 0°C. A mistura foi agitada em TA durante 2
5 horas e purificada por RP-HPLC (pH 2) para proporcionar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 526,4.

Exemplo 132: N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



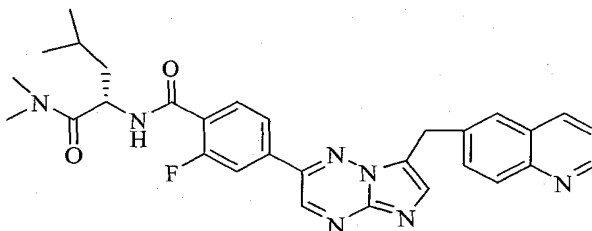
Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando
10 a partir de sal de TFA de ácido 3,3-dimetilbutanoico de (2S)-2-(2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino) usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 131. LCMS: (M+H) = 540,4.

Exemplo 133: N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



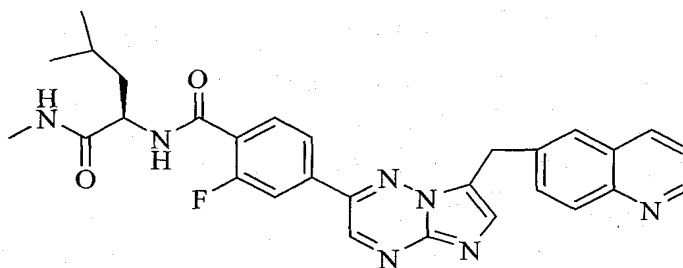
15 Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de sal de TFA de ácido 3,3-dimetilbutanoico de (2S)-2-(2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino) usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 131. LCMS: (M+H) = 552,5.

Exemplo 134: N-[(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-3-metilbutil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida
20



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 131. LCMS: (M+H) = 540,4.

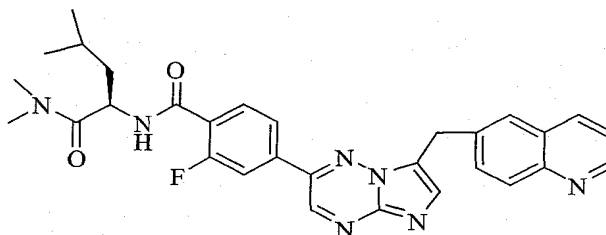
- 5 Exemplo 135: 2-Flúor-N-((1R)-3-metil-1-[(metilamino)carbonil]butil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 131.

- 10 LCMS: (M+H) = 526,4.

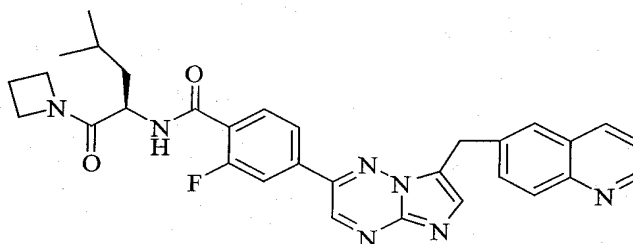
Exemplo 136: N-((1R)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-3-metilbutil)-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 131.

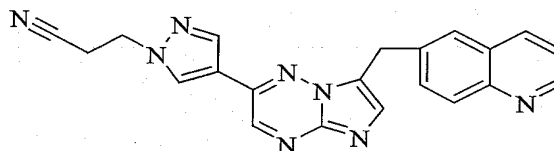
- 15 LCMS: (M+H) = 540,4.

Exemplo 137: N-[(1R)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilbutil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 131. LCMS: (M+H) = 552,5.

Exemplo 138: 3-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrila



Etapa 1. 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina

Bromo (3,8 g, 24 mmols) em clorofórmio (20 mL) foi adicionado a uma suspensão de 1,2,4-triazin-3-amina (1,92 g, 20,0 mmols) em clorofórmio (100 mL). A mistura reacional foi agitada em TA durante 60 horas. A mistura foi lavada com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi lavado com acetona/hexanos (1/1) e filtrado, para produzir o produto (0,78 g, 22%) como um sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ em ppm 8,40 (s, 1H), 7,42 (br, 2H); LCMS: (M+H) = 175,2/177,2; (M+H+H₂O) = 193,2/195,2.

Etapa 2. 6-[1-(1-Etoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina.

Carbonato de sódio (510 mg, 4,8 mmol) em água (1 mL) foi adicionado a uma mistura de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (0,420 g, 2,40 mmols), 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,766 g, 2,88 mmols) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (100 mg, 0,1 mmol) em tolueno (7 mL) e etanol (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 110°C

durante 2 horas. A mistura foi resfriada em TA, diluída com água e extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi tratado com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ e filtrado para produzir o produto desejado (0,39 g, 69%). LCMS: (M+H) = 235,4.

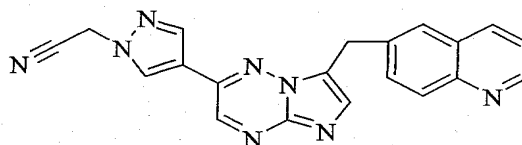
5 Etapa 3. 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina.

Uma mistura de 6-[1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (390,0 mg, 1,665 mmol) e 2-cloro-3-quinolin-6-ilpropanal (480 mg, 2,2 mmols) em álcool isopropílico (20 mL) foi aquecida a 110°C durante 2 dias. Depois de resfriar em TA, foi adicionado 0,2 mL de HCl concentrado e agitado até completamente desprotegido. O sólido formado foi coletado por filtração para produzir o produto desejado (0,35 g, 64%). LCMS: (M+H) = 328,3.

10 Etapa 4. 3-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrila

1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (14 μL , 0,092 mmol) foi adicionado a uma mistura de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (10,0 mg, 0,0305 mmol) e 2-propenenitrila (4,0 μL , 0,061 mmol) em acetonitrila (0,2 mL). A mistura foi agitada durante a noite a 60°C. A mistura foi purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 381,3.

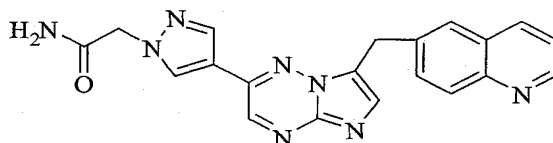
20 Exemplo 139: 4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-ilacetonitrila



Hidreto de sódio (2,4 mg, 0,061 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (10,0 mg, 0,0305 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,2 mL) em TA e agitada durante 5 minutos. Bromoacetonitrila (4,1 μL , 0,061 mmol) foi em seguida adicionado, e a mistura reacional agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi em seguida purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 367,1.

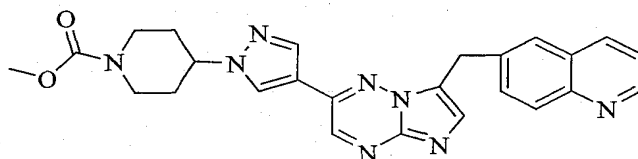
25 Exemplo 140: 2-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-

pirazol-1-il}acetamida



Carbonato de césio (40 mg, 0,12 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (10 mg, 0,0305 mmol) e 2-bromoacetamida (0,0084 g, 0,061 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A mistura foi agitada durante a noite a 60°C e purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 385,3.

Exemplo 141: 4-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metila



10 Etapa 1. 4-[(Metilsulfonil)óxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

Em uma solução de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,30 g, 1,5 mmol) em cloreto de metileno (4 mL) e trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmols), resfriada com um banho de gelo, foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,14 mL, 1,8 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas e dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl, salmoura, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir o produto desejado como um sólido (0,41 g, 98%). LCMS: (M+Na) = 302,3.

Etapa 2. 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

20 Uma mistura de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]-metilquinolina (101 mg, 0,308 mmol), 4-[(metilsulfonil)óxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,17 g, 0,62 mmol) e carbonato de césio (0,30 g, 0,92 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi agitada durante a noite a 90°C. A mistura foi purificada por RP-HPLC (pH = 10) para produzir o produto desejado (14 mg). LCMS: (M+H) = 511,2.

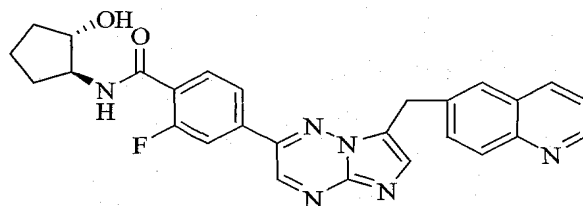
Etapa 3. 6-[2-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina

Ácido trifluoroacético (0,5 mL) foi adicionado a uma solução de 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il} piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,014 g, 0,027 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL) e agitada em TA durante 1 hora. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC (pH 10) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 411,1.

Etapa 4. 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metila

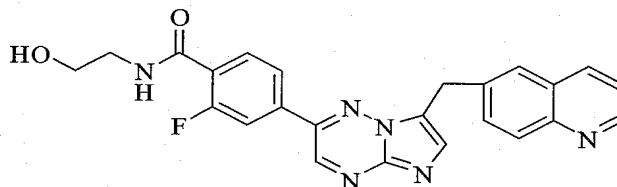
Cloroformiato de metila (4,0 µL, 0,051 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-[2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (7,0 mg, 0,017 mmol) e trietilamina (9,5 µL, 0,068 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora, e em seguida purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 469,1.

Exemplo 142: 2-Flúor-N-[(1S,2S)-2-hidrox ciclopentil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



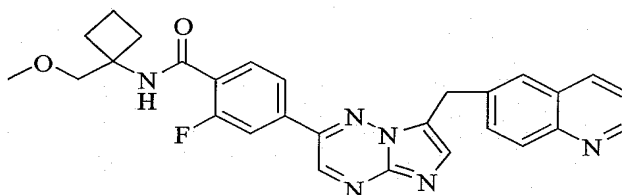
Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 483,4.

Exemplo 143: 2-Flúor-N-(2-hidroxietil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 443,2.

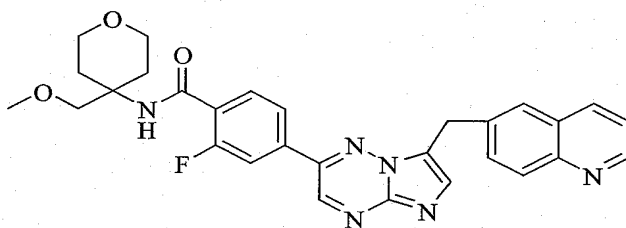
- 5 Exemplo 144: 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclobutil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

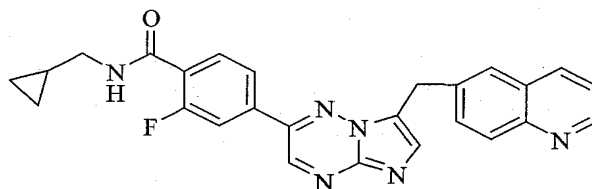
- 10 LCMS: (M+H) = 497,2.

Exemplo 145: 2-Flúor-N-[4-(metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



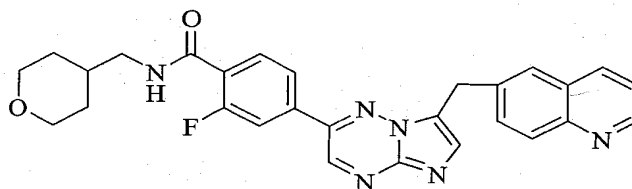
Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 527,4.

- 15 Exemplo 146: N-(Ciclopropilmetil)-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



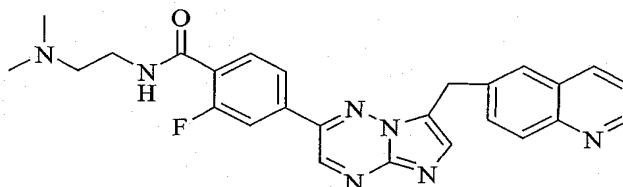
Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,4]triazin-2-yl]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 453,2.

- 5 Exemplo 147: 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,4]triazin-2-yl] - N-(tetra-hidro-2H-piran-4-ylmethyl)benzamida



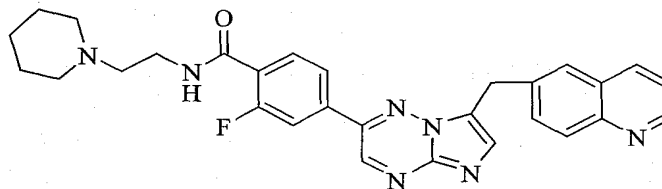
- Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,4]triazin-2-yl]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 497,4.

10 Exemplo 148: N-[2-(Dimetilamino)etil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,4]triazin-2-yl]benzamida



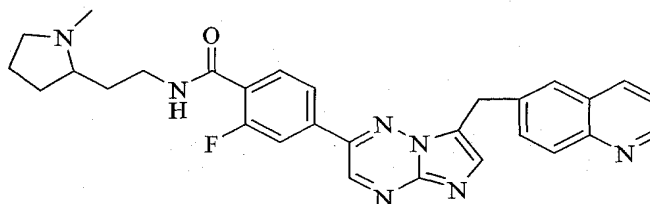
- Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,4]triazin-2-yl]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 470,4.

15 Exemplo 149: 2-Flúor-N-(2-piperidin-1-yletil)-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,4]triazin-2-yl]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 510,2.

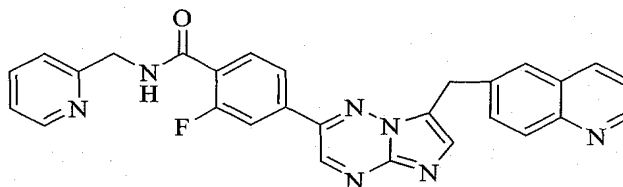
- 5 Exemplo 150: 2-Flúor-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

- 10 LCMS: (M+H) = 510,4.

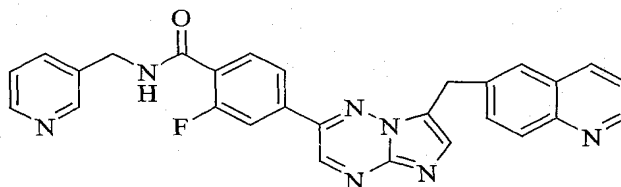
Exemplo 151: 2-Flúor-N-(piridin-2-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

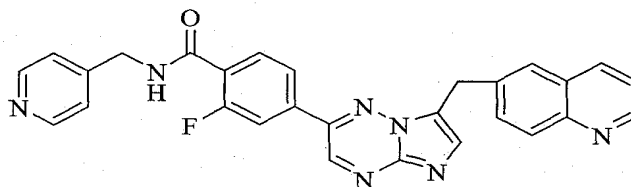
- 15 LCMS: (M+H) = 490,4.

Exemplo 152: 2-Flúor-N-(piridin-3-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

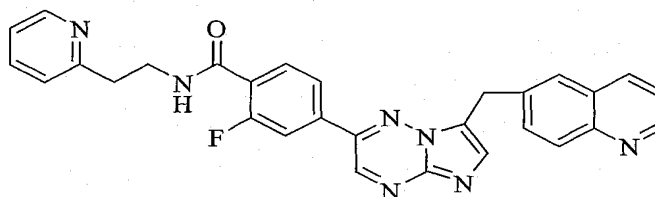
- 5 Exemplo 153: 2-Flúor-N-(piridin-4-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

- 10 LCMS: (M+H) = 490,4.

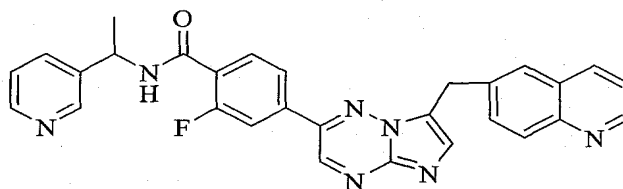
Exemplo 154: 2-Flúor-N-(2-piridin-2-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

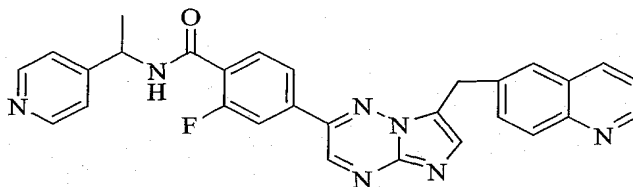
- 15 LCMS: (M+H) = 504,1.

Exemplo 155: 2-Flúor-N-(1-piridin-3-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 504,3.

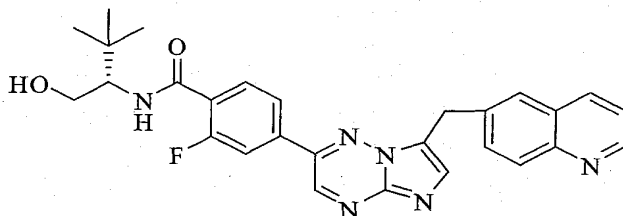
- 5 Exemplo 156: 2-Flúor-N-(1-piridin-4-iletíl)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123.

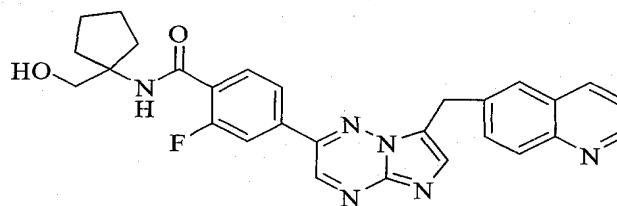
- 10 LCMS: (M+H) = 504,3.

Exemplo 157: 2-Flúor-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



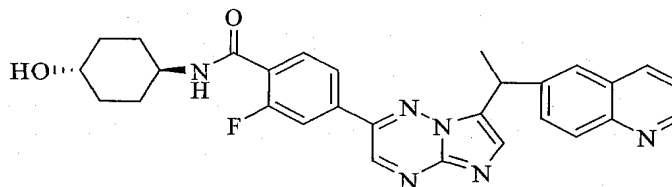
Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 499,3.

15 Exemplo 158: 2-Flúor-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 497,2.

- 5 Exemplo 159: 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapas 1. 6-1-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il] etilquinolina

- Uma mistura de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (100,0 mg, 0,3716 mmol, preparada como descrito para o Exemplo 7, Etapas 1-5) e 2-cloro-3-quinolin-6-ilbutanal (0,10 g, 0,44 mmol, preparado como descrito para o Exemplo 122, Etapas 1-4) em álcool isopropílico (3 mL) foi aquecida a 110°C durante 48 horas. A mistura foi ajustada em pH 9 adicionando trietilamina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com MeOH em cloreto de metileno (0-8%) para proporcionar o produto desejado (0,10 g, 60%). LCMS: (M+H) = 448/450,0.

Etapas 2. 2-Flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzonitrila

- Uma mistura de 6-1-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]etilquinolina (0,100 g, 0,223 mmol), triidrato de hexacianoferrato(II) de potássio (30 mg, 0,06 mmol), carbonato de sódio (0,047 g, 0,45 mmol) e acetato de paládio (2 mg, 0,01 mmol) em N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) foi agitada a 120°C durante 2 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída.

A reação foi diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com MeOH em cloreto de metileno (0-10%) para proporcionar o produto desejado (0,10 g, 60%). LCMS: (M+H) = 395,0.

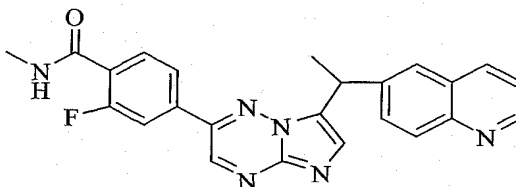
5 Etapa 3. Ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico

2-Flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzonitrila (50,0 mg, 0,127 mmol) em ácido clorídrico conc. (0,6 mL) foi agitado durante a noite a 110°C. O solvente foi removido (w/tolueno) para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 414,0.

10 Etapa 4. 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxíciclo-hexil)-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

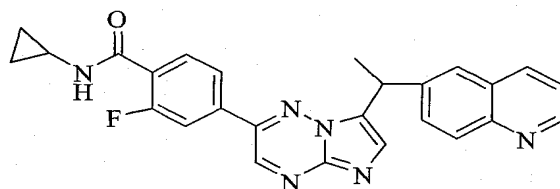
N,N-Di-isopropiletilamina (6,4 μL , 0,037 mmol) foi adicionada à mistura de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (5,1 mg, 0,012 mmol), cloridrato de trans-4-aminociclo-hexanol (3,7 mg, 0,024 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfônio (8,1 mg, 0,018 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,6 mL) a 0°C. A mistura foi agitada em TA durante 4 horas e purificada por RP-HPLC (pH 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 511,0.

20 Exemplo 160: 2-Flúor-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



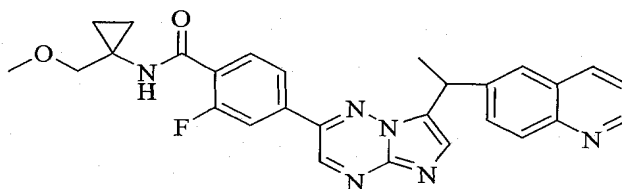
Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 159. LCMS: (M+H) = 427,1.

25 Exemplo 161: N-Ciclopropil-2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletíl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 159. LCMS: (M+H) = 453,0.

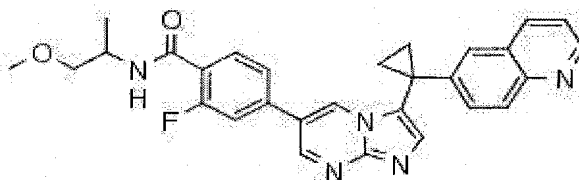
- 5 Exemplo 162: 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 159.

- 10 LCMS: (M+H) = 497,0.

Exemplo 163: 2-Flúor-N-(2-metóxi-1-metiletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. ácido 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzoico

- 15 Uma solução de carbonato de sódio (1,4 g, 0,014 mol) em água (8 mL) foi adicionada a uma mistura de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,0 g, 0,0046 mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,5 g, 6,8 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,3 g, 0,2 mmol) em tolueno (16 mL) e etanol (8 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi lavada com éter (3 × 10 mL) para

remover impureza. A camada aquosa foi ajustada com 1N de HCl em pH 7,0 e purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 234,1.

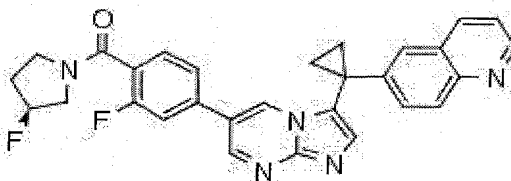
5 Etapa 2: ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico

Uma mistura de ácido 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzoico (0,20 g, 0,86 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,21 g, 0,86 mol) em etanol (8 mL) foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 425,0.

Etapa 3: 2-flúor-N-(2-metóxi-1-metiletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

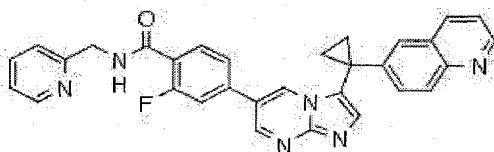
Uma mistura de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico (19 mg, 0,045 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (8 mg, 0,090 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfônio (40 mg, 0,090 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (31 µL, 0,18 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi agitada em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 496,1

20 Exemplo 164: 6-{1-[6-(3-Flúor-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



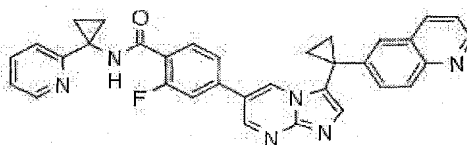
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 496,1.

25 Exemplo 165: 2-Flúor-N-(piridin-2-ilmetil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



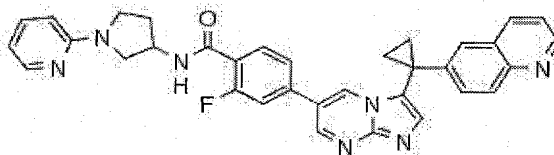
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 515,1.

Exemplo 166: 2-Flúor-N-(1-piridin-2-ylciclopropil)-4-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



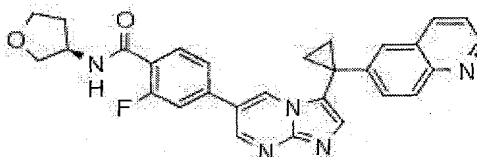
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 541,1.

Exemplo 167: 2-Flúor-N-(1-piridin-2-ylpirrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 570,2.

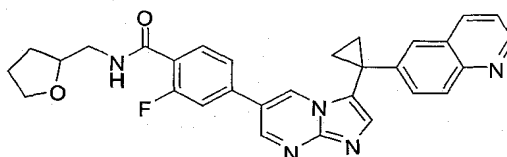
Exemplo 168: 2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-[(3R)-tetra-hidrofurano-3-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-

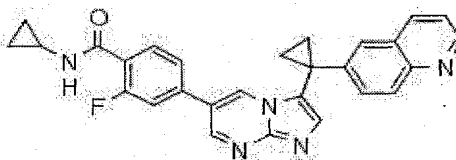
quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 494,2.

Exemplo 169: 2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)benzamida



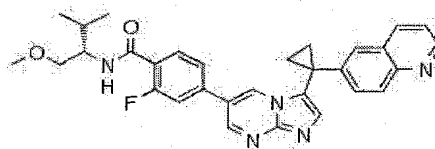
5 Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 508,2.

Exemplo 170: N-Ciclopropil-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



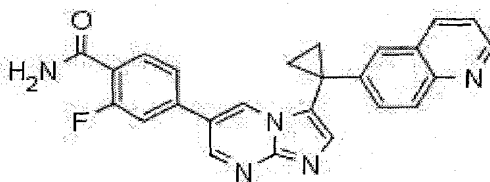
10 Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 464,1.

Exemplo 171: 2-Flúor-N-[(1S)-1-(metoximetil)-2-metilpropil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



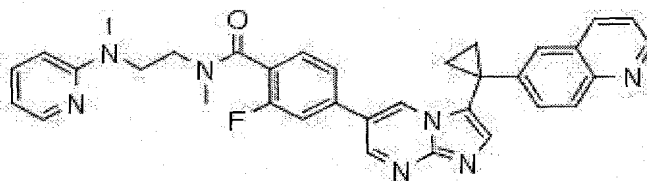
15 Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 524,1.

Exemplo 172: 2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 424,0.

Exemplo 173: 2-Flúor-N-metil-N-2-[metil(piridin-2-il)amino]etil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. N,N'-dimetil-N-piridin-2-iletano-1,2-diamina

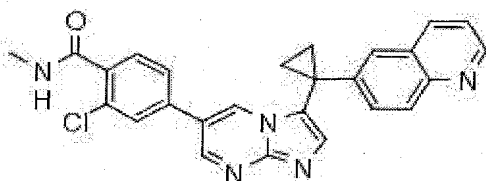
Uma mistura de 2-fluoropiridina (0,485 g, 5 mmols), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (1,32 g, 15 mmols) e carbonato de sódio (1,59 g, 15 mmols) em 1,4-dioxano (5 mL) foi aquecida durante a noite sob refluxo. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi coevaporado com 1,4-dioxano

(× 2), e em seguida secado para produzir o produto desejado (810 mg, 98%).

Etapa 2. 2-Flúor-N-metil-N-2-[metil(piridin-2-il)amino]etil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 472,3.

Exemplo 174: 2-Cloro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-clorobenzoato de metila

Uma solução de carbonato de potássio (0,39 g, 2,8 mmols) em água (3 mL) foi adicionada a uma mistura de 4-bromo-2-clorobenzoato de metila (0,49 g, 2,0 mmols), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,31 g, 1,4 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,08 g, 0,07 mmol) em tolueno (5,3 mL) e etanol (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (3 × 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi recristalizado a partir de metanol e éter. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com éter para proporcionar o produto desejado (0,22 g, 59%). LCMS: (M+H) = 264,0/266,0.

Etapa 2. 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metila

Uma mistura de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-clorobenzoato de metila (0,22 g, 0,83 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (0,20 g, 0,83 mmol) em etanol (6 mL) foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi concentrada para proporcionar o produto bruto que foi diretamente usado para a próxima etapa. LCMS: (M+H) = 455,1/457,1.

Etapa 3. ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico

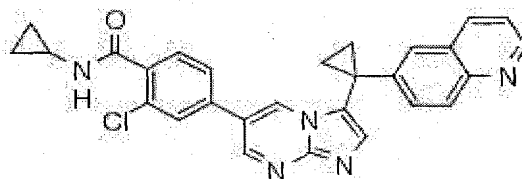
Uma mistura de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metila (180,4 mg, 0,41 mmol) e monoidrato de hidróxido de lítio (34 mg, 0,82 mol) em metanol (0,99 mL) e água (0,33 mL) foi agitada a 40°C durante cerca de 3 horas. A mistura foi ajustada em pH 5 adicionando 4N de HCl em 1,4-dioxano. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi secado para produzir um produto bruto que foi contaminado com LiCl e foi diretamente usado para a próxima etapa

sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 441,0/443,0.

Etapa 4. 2-Cloro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]benzamida.

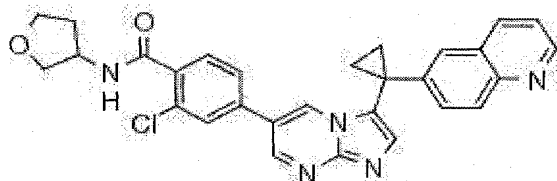
N,N-Di-isopropiletilamina (14 μ L, 0,081 mmol) foi adicionada a
 5 uma mistura de ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]
 pirimidin-6-il]benzoico (0,027 mmol), metilamina (2M em THF, 0,2 mL, 0,4
 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (14
 mg, 0,032 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A mistura foi agitada
 em TA durante 2 horas, e em seguida purificada por RP-HPLC (pH 10) para
 10 proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 454,1/456,0.

Exemplo 175: 2-Cloro-N-ciclopropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo
 [1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



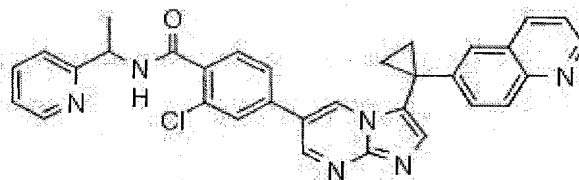
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-
 quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedi-
 15 mentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 480,1/482,0.

Exemplo 176: 2-Cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-
 6-il]-N-(tetra-hidrofurano-3-il)benzamida



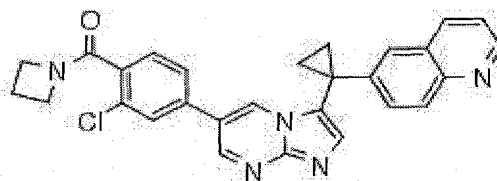
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-
 quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedi-
 20 mentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 510,0/512,1.

Exemplo 177: 2-Cloro-N-(1-piridin-2-iletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imi-
 dazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



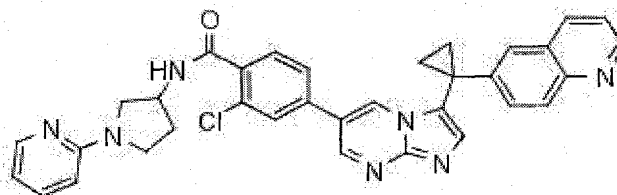
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 545,1/547,1.

Exemplo 178: 6-(1-{6-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



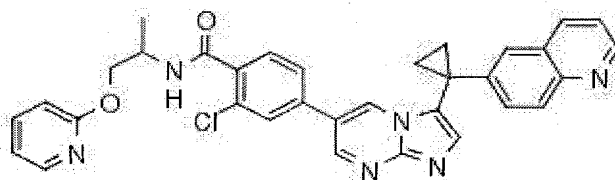
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 480,1/482,0.

Exemplo 179: 2-Cloro-N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



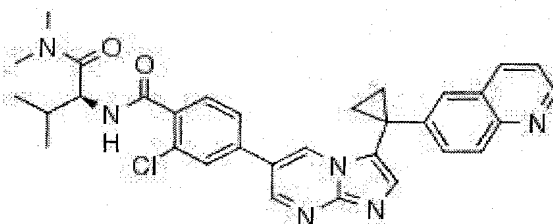
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 586,0/588,1.

Exemplo 180: 2-Cloro-N-[1-metil-2-(piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



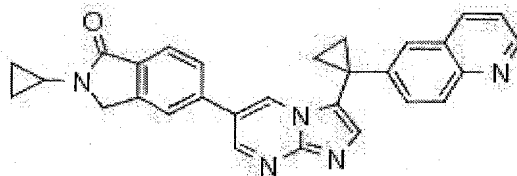
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 575,1/577,1.

Exemplo 181: 2-Cloro-N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 174. LCMS: (M+H) = 567,1/569,1.

Exemplo 182: 2-Ciclopropil-5-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



Etapa 1. 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila

Uma mistura de 4-bromo-2-metilbenzoato de metila (0,7 g, 0,003 mol), N-bromossuccinimida (0,65 g, 0,0037 mol) e peróxido de benzoíla (0,038 g, 0,00016 mol) em tetracloreto de carbono (30 mL) foi refluxada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas. A mistura foi resfriada em TA e filtrada através de sílica-gel eluindo com diclorometano seguido por éter dietílico. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatogra-

fia em sílica-gel com 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto desejado (0,86 g, 90%).

Etapa 2. 5-bromo-2-ciclopropilisoindolin-1-ona

Uma mistura de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila
 5 (0,13 g, 0,42 mmol), ciclopropilamina (0,034 mL, 0,49 mmol) e carbonato de potássio (0,090 g, 0,65 mmol) em etanol (0,9 mL) foi agitada a 40°C durante 3 horas. A mistura reacional foi extinguida com bicarbonato de sódio saturado e extraída com EtOAc (3 × 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 30%
 10 de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto desejado (0,10 g, 94%). LCMS: (M+H) = 252,0/254,0.

Etapa 3. 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-ciclopropilisoindolin-1-ona.

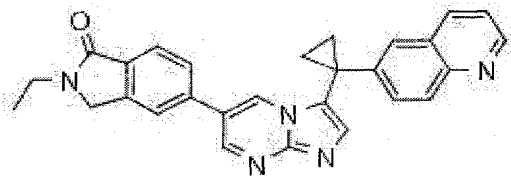
Uma solução de carbonato de potássio (0,10 g, 0,75 mmol) em
 15 água (0,7 mL) foi adicionada a uma mistura de 5-bromo-2-ciclopropilisoindolin-1-ona (0,095 g, 0,38 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,12 g, 0,56 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,02 g, 0,02 mmol) em tolueno (1,4 mL) e etanol (0,7 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi em
 20 seguida extinguida com bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 10% de metanol em diclorometano para proporcionar o produto desejado (0,046 g, 46%). LCMS: (M+H) = 267,1.

25 Etapa 4. 2-Ciclopropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona.

Uma mistura de 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-ciclopropilisoindolin-1-ona (20 mg, 0,075 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (18 mg, 0,075 mmol) em álcool isopropílico (0,5 mL) foi agitada durante a noite a
 30 90°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 458,1.

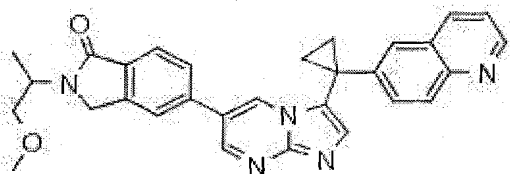
Exemplo 183: 2-Etil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]

isoindolin-1-ona.



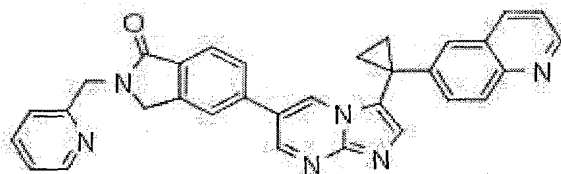
Este composto foi preparado a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 182. LCMS: (M+H) = 446,1.

- 5 Exemplo 184: 2-(2-Metóxi-1-metiletil)-5-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



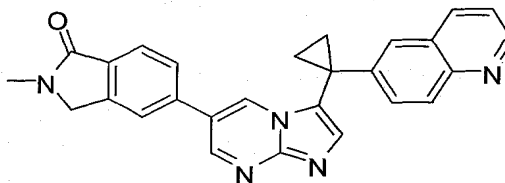
Este composto foi preparado a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 182. LCMS: (M+H) = 490,2.

- 10 Exemplo 185: 2-(Piridin-2-ylmetil)-5-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



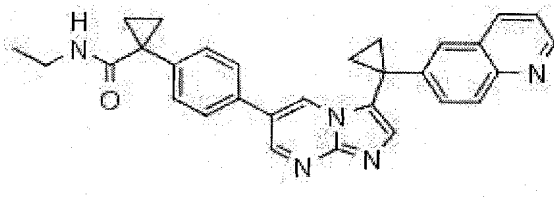
Este composto foi preparado a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 182. LCMS: (M+H) = 509,1.

- 15 Exemplo 186: 2-metil-5-[3-(1-quinolin-6-ylciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



Este composto foi preparado a partir de 4-bromo-2-(bromometil) benzoato de metila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 182. LCMS: (M+H) = 432,1.

5 Exemplo 187: N-Etil-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



Etapa 1. 1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de *terc*-butila

Uma solução de carbonato de sódio (0,56 g, 0,0052 mol) em água (5,0 mL) foi adicionada a uma mistura de 1-(4-bromofenil) ciclopropanocarboxilato de *terc*-butila (0,78 g, 0,0026 mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,87 g, 0,0039 mol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,2 g, 0,0001 mol) em tolueno (10 mL) e etanol (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 15 minutos, extinguida com água (5 mL) e lavada com éter (3 × 10mL). O precipitado na camada aquosa foi filtrado, lavado com água e secado para proporcionar o produto desejado (0,40 g, 60%). LCMS: (M+H) = 256,1.

Etapa 2. ácido 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxílico

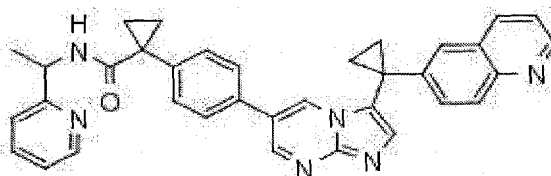
Uma mistura de ácido 1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (0,22 g, 0,86 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldeído (0,21 g, 0,86 mmol) em etanol (8 mL) foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado (0,12 g, 31%). LCMS: (M+H) = 447,1.

Etapa 3. N-etil-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]

fenil}ciclopropanocarboxamida

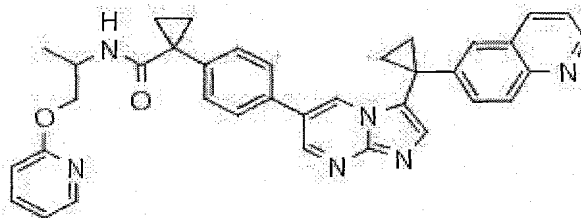
Uma mistura de ácido 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0,045 mmol), etilamina (2,4 mg, 0,054 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfônio (24 mg, 0,054 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (23 μ L, 0,13 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi agitada em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 474,1.

Exemplo 188: N-(1-Piridin-2-iletil)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



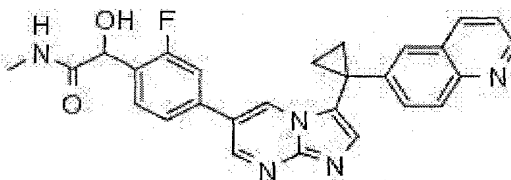
Este composto foi preparado a partir de ácido 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxílico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 187. LCMS: (M+H) = 551,2.

Exemplo 189: N-[1-Metil-2-(piridin-2-ilóxi)etil]-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxílico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 187. LCMS: (M+H) = 581,2.

Exemplo 190: 2-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]fenil}-2-hidróxi-N-metilacetamida



Etapa 1. 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-hidróxi-N-metilacetamida.

N,N-Di-isopropiletilamina (0,2 mL, 0,001 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido (4-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)acético (0,1 g, 0,4 mmol), metilamina (2M em THF, 0,24 mL, 0,48 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (0,21 g, 0,00048 mol) em cloreto de metileno (2 mL). A mistura foi agitada em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 10% de metanol em diclorometano para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 261,9/263,9.

Etapa 2. 2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-2-hidróxi-N-metilacetamida.

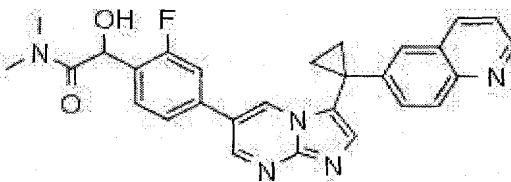
Uma mistura de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidróxi-N-metilacetamida (0,4 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,11 g, 0,48 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,01 g, 0,01 mmol) e carbonato de potássio (0,16 g, 1,2 mmol) em tolueno (0,6 mL) e 1,4-dioxano (0,6 mL) foi aquecida a 100°C durante 1,5 hora. Depois de resfriar em TA, a mistura foi filtrada através de uma almofada de sílica-gel, lavada com 10% de metanol em diclorometano. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo purificados por cromatografia em sílica-gel com 10% de metanol em diclorometano para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 277,0.

Etapa 3. 2-2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil-2-hidróxi-N-metilacetamida.

Uma mistura de 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-2-hidróxi-N-metilacetamida (18 mg, 0,066 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldeído (19 mg, 0,079 mmol) em etanol (0,4 mL) foi agitada durante a noite a 90°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 468,1.

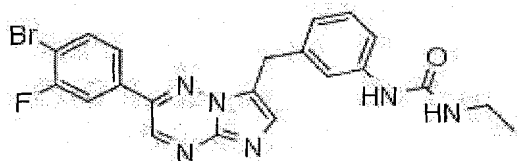
Exemplo 191: 2-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] piri-

din-6-il]fenil}-2-hidróxi-N,N-dimetilacetamida



Este composto foi preparado a partir de ácido (4-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)acético usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 190. LCMS: (M+H) = 482,1.

- 5 Exemplo 192: N-(3-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilfenil)-N'-etilureia



Etapa 1. [3-(3-Oxopropil)fenil]carbamato de terc-butila.

- Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,10 g, 0,00011 mol) e tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfônio (0,064 g, 0,00022 mol) em um frasco foram evacuados e recarregados com N₂ (3 vezes). Em seguida 1,4-dioxano (7,0 mL) foi adicionado seguido por adição sucessiva de (3-bromofenil) carbamato de *terc*-butila (2,00 g, 0,00735 mol), 2-propen-1-ol (0,854 g, 0,0147 mol), N-ciclo-hexil-N-metil-ciclo-hexanamina (1,7 g, 0,0088 mol). A mistura reacional foi agitada durante a noite a 40°C, filtrada e lavada com diclorometano. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica-gel com 40% de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto desejado (0,5 g, 30%).

Etapa 2. [3-(2-Cloro-3-oxopropil)fenil]carbamato de terc-butila

- N-Clorossuccinimida (0,27 g, 0,0020 mol) foi adicionada a uma mistura de [3-(3-oxopropil)fenil]carbamato de *terc*-butila (0,50 g, 0,0020 mol) e D-prolina (0,05 g, 0,0004 mol) em cloreto de metileno (5 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada em TA durante 2 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 30% de EtOAc em hexa-

nos para proporcionar o produto desejado (0,50 g, 88%). LCMS: (M+H) = 209,9/211,9.

Etapa 3. (3-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il] metilfenil)carbamato de *terc*-butila.

5 Uma mistura de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (19 mg, 0,070 mmol) e [3-(2-cloro-3-oxopropil)fenil]carbamato de *terc*-butila (20 mg, 0,070 mmol) em etanol (0,4 mL) foi agitada durante a noite a 105°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 498,0/500,0.

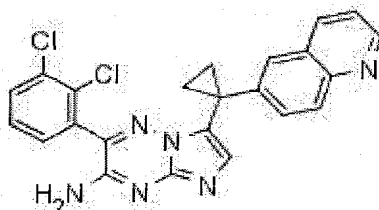
10 Etapa 4. 3-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il] metilani-
lina

Uma mistura de (3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilfenil)carbamato de *terc*-butila (10 mg, 0,02 mmol) em ácido trifluoroacético (0,5 mL) e cloreto de metileno (0,5 mL) foi agitada durante a
15 noite em TA. A mistura foi concentrada para proporcionar o produto dese-
jado como um sal de TFA que foi diretamente usado para a próxima etapa.
LCMS: (M+H) = 397,9/399,9.

Etapa 5. N-(3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il] metil-
fenil)-N'-etilureia

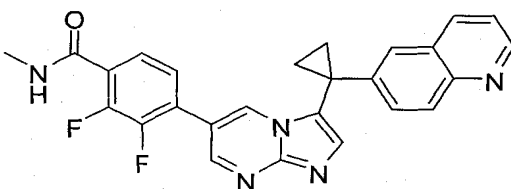
20 Isocianatoetano (1,3 µL, 0,019 mmol) foi adicionado a uma mis-
tura de 3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilani-
lina (5 mg, 0,01 mmol) e trietilamina (7,0 µL, 0,050 mmol) em acetonitrila (0,5
mL). Depois que a mistura reacional foi agitada em TA durante 30 minutos,
foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado (2
25 mg, 30%). LCMS: (M+H) = 469,0/470,8.

Exemplo 193: 2-(2,3-Diclorofenil)-7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b]
[1,2,4]triazin-3-amina.



Uma mistura de 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina (19 mg, 0,076 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldeído (22 mg, 0,091 mmol) em etanol (0,50 mL) foi agitada durante a noite a 105°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado (12 mg, 35%). LCMS: (M+H) = 447,3/449,2/451,2.

Exemplo 194: 2,3-Difluór-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. 1-[2-Cloro-1-hidróxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona

Em uma mistura resfriada (0°C) de (1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldeído (9,9 g, 47 mmols), D-prolina (1,1 g, 9,4 mmols) em clorofórmio (200 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (6,26 g, 46,9 mmols). A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e em seguida gradualmente aquecida em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi extinguida com bicarbonato de sódio saturado (25 mL) e extraída com EtOAc (3 × 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O precipitado formado foi filtrado para produzir o produto desejado. O filtrado foi cromatografado em sílica-gel com EtOAc em cloreto de metileno (10%) para proporcionar cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldeído, que foi contaminado com pirrolidina-2,5-diona (13,0 g) e automaticamente convertido ao produto desejado depois de alguns dias. O produto total desejado obtido é 16 g. LCMS: (M+H) = 345,0/347,0.

Etapa 2. Ácido 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-difluorobenzoico.

Uma mistura de ácido 4-(diidroxiboril)-2,3-difluorobenzoico (0,47 g, 2,3 mmols), 5-bromopirimidin-2-amina (0,44 g, 2,6 mmols), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,1 g, 0,1 mmol) e carbonato de potássio (0,96 g, 7,0 mmols) em tolueno (4,0 mL), etanol (2,0 mL) e água (2,0 mL) foi aquecida a 110°C durante 3 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura foi lavada

com éter para remover impureza. A camada aquosa foi ajustada em pH 6 com 1N de HCl. O sólido foi filtrado, lavado com água e éter para produzir o produto desejado. LCMS: (M+H) = 252,9.

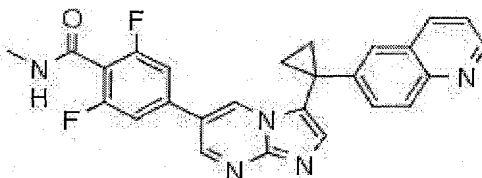
Etapa 3. ácido 2,3-difluor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]benzoico

Uma mistura de ácido 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-difluorobenzoico (15 mg, 0,060 mmol) e 1-[2-cloro-1-hidróxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (20 mg, 0,058 mmol) em etanol (1,0 mL) foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado (9 mg, 40%). LCMS: (M+H) = 443,0.

Etapa 4. 2,3-Difluor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]benzamida

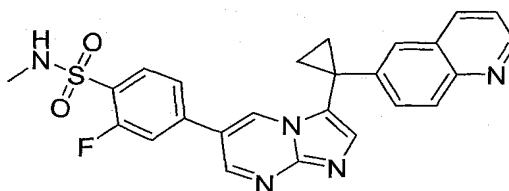
Uma mistura de ácido 2,3-difluor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico (9,0 mg, 0,020 mmol), metilamina (2M em THF, 0,02 mL, 0,041 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfônio (11 mg, 0,024 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (11 µL, 0,061 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi agitada em TA durante 4 horas. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 456,0.

Exemplo 195: 6-Difluor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este composto foi preparado a partir de ácido 4-(diidroxiboril)-2,6-difluorobenzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 194. LCMS: (M+H) = 456,0.

Exemplo 196: 2-Fluor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzenossulfonamida



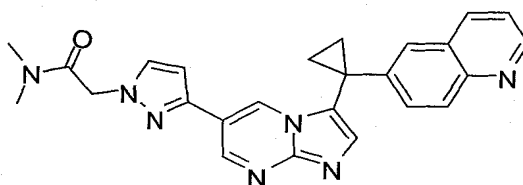
Etapa 1. 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-flúor-N-metilbenzenossulfonamida.

Cloreto de 4-bromo-2-fluorobenzenossulfonila (100 mg, 0,36 mmol) foi adicionada a uma mistura de metilamina (2M em THF, 0,275 mL, 0,55 mmol) e trietilamina (0,10 mL, 0,73 mmol) em cloreto de metileno (2,0 mL). A mistura reacional foi extinguida com NaHCO₃ saturado (1,0 mL) e concentrada para proporcionar o intermediário bruto em água. Uma mistura do intermediário em água, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidin-2-amina (81 mg, 0,36 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (20 mg, 0,02 mmol), carbonato de potássio (150 mg, 1,1 mmol) em tolueno (2,0 mL) e etanol (1,0 mL) foi aquecida a 110°C durante 2 horas. Depois de resfriar em TA, éter foi adicionado à mistura, e o sólido foi filtrado, lavado com água e éter para proporcionar o produto desejado (0,086 g, 83%). LCMS: (M+H) = 282,9.

Etapa 2. 2-Flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]benzenossulfonamida.

Uma mistura de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-flúor-N-metilbenzenossulfonamida (20 mg, 0,07 mmol) e 1-[2-cloro-1-hidróxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (24 mg, 0,07 mmol) em etanol (0,4 mL) foi agitada durante a noite a 105°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 474,0.

Exemplo 197: N,N-Dimetil-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida.



Etapa 1. [3-(2-Aminopirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butila

Em uma solução de ácido 1H-pirazol-5-ilborônico (0,2 g, 2

mmols) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL) foi adicionado bromoacetato de 1,1-dimetiletila (0,38 g, 2 mmols) e carbonato de potássio (0,74 g, 0,0054 mol). A mistura reacional foi agitada durante a noite em TA. À mistura reacional foram adicionados 5-bromopirimidin-2-amina (0,40 g, 2,3 mmols) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,1 g, 0,09 mmol). A mistura resultante foi agitada a 100°C durante 2 horas. Depois de resfriar em TA, a mistura reacional foi extraída com EtOAc (3 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 276,0.

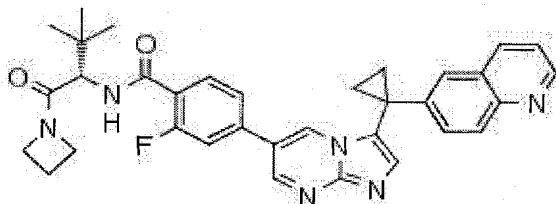
Etapa 2. 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-ilacetato de *terc*-butila

Uma mistura de [3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butila (16 mg, 0,058 mmol) e 1-[2-cloro-1-hidróxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (20 mg, 0,058 mmol) em etanol (0,3 mL) foi agitada durante a noite a 105°C. A mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado (10 mg, 37%). LCMS: (M+H) = 467,0.

Etapa 3. N,N-dimetil-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Uma mistura de 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-ilacetato de *terc*-butila (10 mg, 0,02 mmol) em ácido trifluoroacético (0,5 mL) e cloreto de metileno (0,5 mL) foi agitada durante a noite em TA. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo [LCMS: (M+H) = 411,0] foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) e tratado com dimetilamina (2M em THF, 0,016 mL, 0,032 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (11 mg, 0,026 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (11 µL, 0,064 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite em TA, e em seguida purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 438,1.

Exemplo 198: N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. (2S)-2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila

Este composto foi preparado a partir de ácido 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 163. LCMS: (M+H) = 594,2.

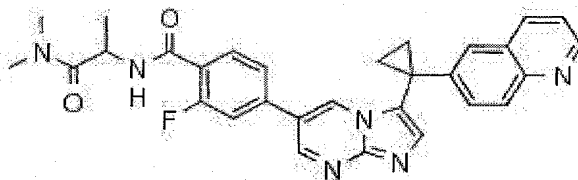
Etapa 2. Ácido (2S)-2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoico.

Uma mistura de (2S)-2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butila (60 mg, 0,1 mmol) em 2,0 ml de 4N de HCl em 1,4-dioxano foi agitada durante 1 hora. A mistura foi concentrada para produzir o produto desejado como um sal de HCl. LCMS: (M+H) = 538,1.

Etapa 3. N-[(1S)-1-(azetidín-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida.

N,N-Di-isopropiletilamina (14 μ L, 0,084 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido (2S)-2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoico (15 mg, 0,028 mmol), cloridrato de azetidina (3,9 mg 0,042 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (18 mg, 0,042 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). Depois de agitar durante a noite em TA, a mistura reacional foi purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 577,2.

Exemplo 199: N-[2-(Dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Etapa 1. 2-[(4-Bromo-2-fluorobenzoyl)amino]propanoato de metila

N,N-Di-isopropiletilamina (2,0 mL, 0,011 mol) foi adicionada a uma mistura de de cloridrato de 2-aminopropanoato de metila (0,64 g, 0,0046 mol), ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,0 g, 0,0046 mol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (2,12 g, 0,00479 mol) em N,N-dimetilformamida (10,0 mL, 0,129 mol). A mistura reacional foi agitada durante a noite em TA, extinguida com bicarbonato de sódio saturado (25 mL) e extraída com EtOAc (3 × 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 60% de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto desejado (1,33 g, 96%). LCMS: (M+H) = 303,9/305,9.

Etapa 2. Ácido 2-[[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzoyl]amino] propanoico.

Uma solução de carbonato de potássio (0,35 g, 2,5 mmol) em água (2 mL) foi adicionada a uma mistura de 2-[(4-bromo-2-fluorobenzoyl)amino]propanoato de metila (0,5 g, 1,6 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,28 g, 1,3 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,07 g, 0,06 mmol) em tolueno (4 mL) e etanol (2 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi extraída com éter (3 × 10 mL) para remover impureza. A camada aquosa foi ajustada em pH 7 com HCl aquoso e purificada por RP-HPLC (pH 10) para proporcionar o produto desejado (0,40 g, 100%). LCMS: (M+H) = 305,0.

Etapa 3. ácido 2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]benzoilamino)propanoico

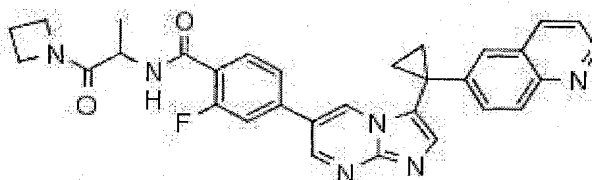
Uma mistura de ácido 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzoyl]aminopropanoico (0,20 g, 0,66 mmol) e cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldeído (0,19 g, 0,79 mmol) em etanol (4,0 mL) foi agitada durante a noite a 90°C. A mistura foi concentrada para proporcionar o produto bruto.

LCMS: (M+H) = 496,1.

Etapa 4. N-[2-(dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida.

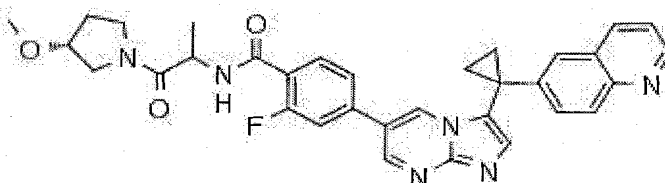
N,N-Di-isopropiletilamina (31 μ L, 0,18 mmol) foi adicionada a
 5 uma mistura de ácido 2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)propanoico (29,7 mg, 0,06 mmol), dimetilamina (4,0 mg, 0,09 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (40 mg, 0,09 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada durante a noite em TA e purificada por RP-HPLC
 10 (pH 10) para proporcionar o produto desejado. LCMS: (M+H) = 523,1.

Exemplo 200: N-(2-Azetidin-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



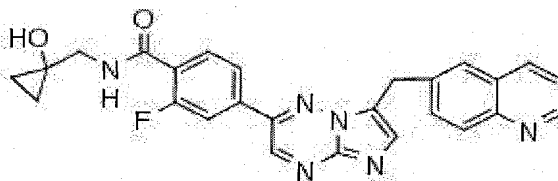
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)propanoico
 15 usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 199. LCMS: (M+H) = 535,1.

Exemplo 201: 2-Flúor-N-2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



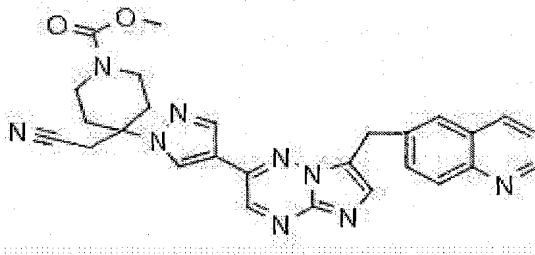
Este composto foi preparado a partir de ácido 2-(2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)propanoico
 20 usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 199. LCMS: (M+H) = 579,2.

Exemplo 202: 2-Flúor-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de ácido 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 123. LCMS: (M+H) = 469,1.

Exemplo 203: 4-(Cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metila



Etapa 1. 4-(Cianometileno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila.

Em uma solução de 1,0 M de *tert*-butóxido de potássio em THF (26,3 mL) a 0°C, foi adicionada gota a gota uma solução de cianometilfosfonato de dietila (4,47 mL, 0,0276 mol) em THF (33,6 mL). A reação foi aquecida em TA, e em seguida resfriada novamente a 0°C. À mistura reacional foi em seguida adicionada uma solução de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de *tert*-butila (5,0 g, 0,025 mol) em THF (6,72 mL). A reação foi permitida aquecer até a TA e agitada durante a noite. Depois de ser extinguida com água, a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas e concentradas. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel eluindo com EtOAc em hexanos (0-60%) para produzir o produto desejado (5,4 g, 96,81%). LCMS: (M+Na) = 244,9, (M-56+H) = 167,0.

Etapa 2. 4-(Cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.

1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (68 μ L, 0,46 mmol) foi adicionado a uma mistura de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (50,0 mg, 0,153 mmol) e 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,068 g, 0,30 mmol) em acetonitrila (1 mL). A reação foi agitada durante a noite a 60°C. A mistura foi purificada por cromatografia em sílica-gel com EtOAc em CH₂Cl₂ depois de resfriar em TA (0-70%), para produzir o produto desejado (30 mg, 35,7%). LCMS: (M+H) = 550,5.

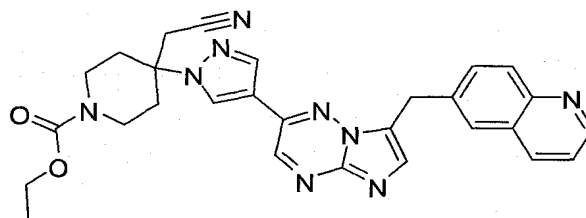
10 Etapa 3. (4-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrila.

Ácido trifluoroacético (0,5 mL) foi adicionado a uma solução de 4-(cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,015 g, 0,000027 mol) em cloreto de metileno (0,5 mL). A mistura foi agitada em TA durante 0,5 hora. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para produzir o produto desejado como um sal de TFA, que foi diretamente usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS: (M+H) = 450,5.

20 Etapa 4. 4-(Cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metila.

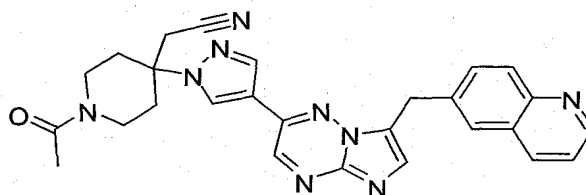
Cloroformiato de metila (2,6 μ L, 0,033 mmol) foi adicionada a uma solução de (4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrila (5,0 mg, 0,011 mmol) e trietilamina (6,2 μ L, 0,044 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL). A mistura foi agitada em TA durante 1 hora, e em seguida purificada por RP-HPLC (pH = 2) para produzir o produto desejado como um sal de TFA. LCMS: (M+H) = 508,5.

Exemplo 204: 4-(Cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de etila



Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de (4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 203, Etapa 4. LCMS: (M+H) = 522,4.

- 5 Exemplo 205: (1-Acetil-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrila.



- 10 Este composto foi preparado como um sal de TFA, começando a partir de (4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrila usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 203, Etapa 4. LCMS: (M+H) = 492,4.

Exemplo A

Ensaio de Enzima de c-Met Cinase In Vitro

- Os compostos foram avaliados *in vitro* quanto a sua capacidade para inibir atividade de c-Met cinase. Os valores de IC₅₀ de compostos para a inibição de c-Met cinase, foram determinados como descrito na literatura com algumas modificações (Wang, X. e outro, Mol. Cancer Ther. 2003, 2(11):1085-1092; Calic, M. e outro, Croatica Chemical ACTA. 2005, 78(3): 367-374). Resumidamente, proteína de fusão de domínio catalítico de c-Met alvejada por histidina (Invitrogen, #PV3143) foi usada para o ensaio. As medidas de IC₅₀ foram baseadas no grau de fosforilação de poli Glu-Tyr (Sigma-Aldrich, #P0275), que foi revestido (0,01 mg/por poço) em microplacas de 96 poços (R&D Systems, #DY990). A reação foi realizada em uma solução de 50 µL que contém 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MnCl₂, 10

mM de MgCl_2 , 0,5 mM de DTT, 100 μM de Na_3VO_4 , 5 μM de ATP (Cell Signaling Technology, #9804) e diluições seriais de compostos individuais. A reação durou 25 minutos a 30°C. Depois que a reação foi concluída, o conteúdo das placas foi descartado. As placas foram em seguida lavadas com TBS-T (250 μL /poço, 5x), e em seguida bloqueadas com TBS-T, contendo BSA 1% durante 2 horas. O conteúdo das placas foi descartado e 100 μL (por poço) de anticorpo anti-fosfo-tirosina rotulado por peroxidase (Sigma, #A5964) diluídos (1:60.000) em TBS-T contendo BSA 1% foram em seguida adicionados e incubados durante 1 hora. As placas foram lavadas com TBS-T (250 μL /poço, 5x) e seguida pela reação de cor usando 100 μL (mistura 1:1) de H_2O_2 e tetrametilbenzidina (R&D Systems, #DY999). A reação foi interrompida em minutos com 100 μL de 2 N de H_2SO_4 . A densidade óptica foi medida imediatamente usando um leitor de microplaca a 450 nm com correção de comprimento de ondas a 540 nm. Os valores de IC_{50} foram calculados com o *software* GraphPad Prisma. A faixa linear (isto é, o período de tempo no qual a taxa permaneceu equivalente à taxa inicial) foi determinada para cinase, e as determinações de IC_{50} foram realizadas dentro desta faixa.

Wang, X, e outro. Potent and selective Inhibitors of the Met [hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) receptor] tyrosine kinase block HGF/SF-induced tumor cell growth and invasion. *Cancer Ther.* 2003, 2(11):1085-1092.

Calic, M, e outro. Flavonoids as inhibitors of Lck and Fyn kinases. *Croatica Chemica ACTA.* 2005, 78(3):367-374.

Os dados de IC_{50} quanto a certos compostos da invenção são fornecidos abaixo.

Exemplo	IC_{50} de h-Met (nM)
1	< 500
2	< 500
3	< 500
4	< 500
5	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
6	< 500
7	< 500
8	< 500
9	< 500
10	< 500
11	< 500
12	< 500
13	< 500
14	< 500
15	< 500
16	< 3000
17	< 500
18	< 500
19	< 500
20	< 500
21	< 500
22	< 500
23	< 500
24	< 500
25	< 500
26	< 500
27	< 500
28	< 500
29	< 500
30	< 500
31	< 500
32	< 500
33	< 500
34	< 500
35	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
36	< 500
37	< 500
38	< 500
39	< 500
40	< 500
41	< 500
42	< 500
43	< 500
44	< 500
45	< 500
46	< 500
47	< 500
48	< 500
49	< 500
50	< 500
51	< 500
52	< 500
53	< 500
54	< 500
55	< 500
56	< 500
57	< 500
58	< 500
59	< 500
60	< 500
61	< 500
62	< 500
63	< 500
64	< 500
65	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
66	< 500
67	< 500
68	< 500
69	< 500
70	< 500
71	< 500
72	< 500
73	< 500
74	< 500
75	< 500
76	< 500
77	< 500
78	< 500
79	< 500
80	< 500
81	< 2000
82	< 500
83	< 500
84	< 500
85	< 500
86	< 500
87	< 500
88	< 500
89	< 3000
90	< 500
91	< 500
92	< 500
93	< 500
94	< 500
95	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
96	< 500
97	< 500
98	< 500
99	< 500
100	< 500
101	< 500
102	< 500
103	< 500
104	< 500
105	< 500
106	< 500
107	< 500
108	< 500
109	< 500
110	< 500
111	< 500
112	< 500
113	< 500
114	< 500
115	< 500
116	< 500
117	< 500
118	< 500
119	< 500
120	< 500
121	< 500
122	< 500
123	< 500
124	< 500
125	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
126	< 500
127	< 500
128	< 500
129	< 500
130	< 500
131	< 500
132	< 500
133	< 500
134	< 500
135	< 500
136	< 500
137	< 500
138	< 500
139	< 500
140	< 500
141	< 500
142	< 500
143	< 500
144	< 500
145	< 500
146	< 500
147	< 500
148	< 500
149	< 500
150	< 500
151	< 500
152	< 500
153	< 500
154	< 500
155	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
156	< 500
157	< 500
158	< 500
159	< 500
160	< 500
161	< 500
162	< 500
163	< 500
164	< 500
165	< 500
166	< 500
167	< 500
168	< 500
169	< 500
170	< 500
171	< 500
172	< 500
173	< 500
174	< 500
175	< 500
176	< 500
177	< 500
178	< 500
179	< 500
180	< 500
181	< 500
182	< 500
183	< 500
184	< 500
185	< 500

Exemplo	IC ₅₀ de h-Met (nM)
186	< 500
187	< 500
188	< 500
189	< 500
190	< 500
191	< 500
192	< 500
193	< 500
194	< 500
195	< 500
196	< 500
197	< 500
198	< 500
199	< 500
200	< 500
201	< 500
202	< 500
203	< 500
204	< 500
205	< 500

Exemplo B

Ensaio de Sobrevivência / Proliferação Celular

Linhagens celulares que representam vários cânceres humanos (gástrico SNU-1 e SUN-5, pulmão A549 e NCI-H441, U-87 glioblastoma, cólon HT-29, rim 786-O, pancreático PC-3) podem ser obtidas de American Type Culture Collection e rotineiramente mantidas em meios e condições de cultura recomendadas por ATCC. Densidade celular ideal usada em ensaio de proliferação/sobrevivência pode ser predeterminada para linhagens celulares individuais. Compostos são analisados quanto à sua capacidade de inibir a proliferação/sobrevivência celular, e os valores de IC₅₀ são determi-

nados. Abaixo estão os protocolos de amostra para ensaios de proliferação/sobrevivência de célula SNU-5 e SNU-1. Células SNU-5 e SNU-1 são semeadas em placas de cultura celular de 96 poços a 4000 células/poço e 2000 células/poço respectivamente em meios apropriados contendo 2 % de FBS e suplementados com diluições seriais de compostos individuais em um volume final de 100 μ L/poço. Após 72 horas de incubação, 24 μ L de reagente CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega, # G3581) são adicionados a cada poço (concentração final = 333 μ g/mL), e as placas são incubadas durante mais 2 horas em uma incubadora a 37 °C. A densidade ótica é medida na faixa linear usando uma leitora de microplaca a 490 nm com correção de comprimento de onda a 650 nm. Valores de IC₅₀ são calculados com o *software* GraphPad Prism. Para ensaios de proliferação usando células A549, NCI-H441, U-87, HT-29, 786-0 e PC-3, as células são primeiro submetidas à fome durante 48 horas em condições de baixo soro (0,1 – 0,5% de FBS em meios de cultura apropriados), em seguida tratadas com diferentes concentrações de compostos durante 2 horas. Após as células serem tratadas com HGF (50 ng/mL) (R&D, # 294-HGN) durante 24 horas, reagente CellTiter 96® AQueous One Solution é adicionado e as placas são incubadas durante 2 hora. Os resultados são registrados com uma leitora de placa. Compostos tendo uma IC₅₀ de 10 μ M ou menos são considerados ativo.

Exemplo C

Ensaio de Fosforilação de c-Met Com Base em Célula

O efeito inibidor de compostos sobre a fosforilação de c-Met em linhagens celulares relevantes (linhagens de célula de câncer gástrico SNU-5, pulmão A549 e NCI-H441, glioblastoma U-87, cólon HT-29, rim 786-O e pancreático PC-3 e linhagem de célula HUVEC) pode ser estimado usando análise de imunomanchamento e ensaios de fosforilação de c-Met com base em ELISA. As células são cultivadas em meios de cultura apropriados e tratadas com várias concentrações de compostos individuais. Para as células SNU-5, HT-29, 786-0, as células são cultivadas em meios apropriados suplementados com 0,2 % ou 2 % de FBS e tratadas com compostos durante 3

a 4 horas. Extratos de proteína de célula total são preparados usando reagentes e um protocolo (# FNN0011) obtido de Biosource International com ligeiras modificações. Em síntese, extratos de proteína são preparados por incubação em tampão de lise com protease e inibidores de fosfatase [50 mM de HEPES (pH 7,5), 100 mM de NaCl, 1,5 mM de $MgCl_2$, 10% de Glicerol, 1% de Triton X-100, 1 mM de ortovanadato de sódio, 1 mM de fluoreto de sódio, aprotinina (2 $\mu g/mL$), leupeptina (2 $\mu g/mL$), pepstatina A (2 $\mu g/mL$), e fenilmetilsulfonil fluoreto (1 mM)] a 4°C. Extratos de proteína são purificados de resíduos celulares por centrifugação a 14,000 x g durante 20 minutos.

Para células A549, H441, U-87 e PC-3, as células são privadas de soro (0,2% FBS) durante pelo menos 24 horas, em seguida pré-tratada com várias concentrações de compostos durante 1 hora. Os extratos de célula total são preparados após as células serem tratadas com HGF (50 ng/mL) durante 10 minutos.

15 Análise de Imunomanchamento

Anticorpos relevantes são combinados de fontes comerciais: anticorpos policlonais de coelho incluíram c-Met anti-humano (Santa Cruz Biotechnology, # sc-161) e antifosforilado-c-Met (Biosource International, pY1230/4/5 e pY1003). Para imunomanchamento, 10 a 20 μg de extratos de proteína de condições de tratamento individuais são resolvidos por eletroforese em gel de SDS-PAGE a 10%, e eletrotransferidos para uma membrana de nitrocelulose (ou PVDF). A membrana é bloqueada em PBS contendo 3% de leite e 0,1% de Tween-20 durante 1 hora, e em seguida incubada com anticorpos anti-c-Met primários em solução de bloqueio durante 1 hora. Após 3 lavagens, a membrana é incubada com anticorpos secundários conjugados a rábano silvestre apropriados durante 1 hora. Após lavagem final, a mancha é incubada com reagente de detecção de quimioluminescência durante 5 minutos e exposta à película de raio X. As imagens são escaneadas, quantificadas e corrigidas com c-Met total, e os valores de IC_{50} são calculados. Compostos tendo uma IC_{50} de 10 μM ou menos são considerados ativos.

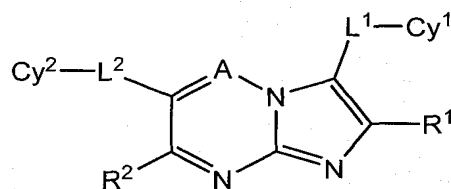
ELISA

Extratos de proteína celular são analisados usando um kit ELISA fosfo-c-Met humano de acordo com as instruções do fabricante (R&D Systems, #DYC2480). Quantidades opcionais de extratos de proteína são pre-determinadas para linhagens celulares individuais. Em síntese, para o en-
5 saio, quantidades apropriadas de extratos de proteína são capturadas com um anticorpo c-Met anti-humano de captura durante 2 horas em uma microplaca de 96 poços. Após as lavagens, um anticorpo de detecção (anticorpo anti-fosfo-tirosina conjugado com HRP) é adicionado e incubado durante 2 horas. Após lavagens adicionais, 100 μ L de solução de substrato (1:1 mistu-
10 ra de H_2O_2 e tetrametilbenzidina) são adicionados em cada poço e a reação é interrompida com 2 N de H_2SO_4 dentro de uma quantidade apropriada de tempo durante o desenvolvimento de cor. A densidade ótica é medida na faixa linear usando uma leitora de microplaca a 450 nm com correção de comprimento de onda a 540 nm. Valores IC_{50} são calculados com um *soft-*
15 *ware* GraphPad Prism. Compostos tendo uma IC_{50} de 10 μ M ou menos são considerados ativos.

Várias modificações da invenção, além daquelas descritas aqui, serão evidentes para aqueles versados na técnica da descrição anterior. Tais modificações destinam-se também a incluir-se no escopo das reivindi-
20 cações anexas. Cada referência, incluindo todos: patente, pedidos de patente, e publicações, citados no presente pedido, é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula I:



I

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou pró-fármaco do mesmo, em que:

5

A é N ou CR³;

Cy¹ é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

Cy² é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z;

10

L¹ é (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(cicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heterocicloalquileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarileno)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)₂(CR⁴R⁵)_q ou (CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_q, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy³, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

25

L² é (CR⁷R⁸)_r, (CR⁷R⁸)_s-(cicloalquileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(arileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heterocicloalquileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heteroarileno)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t,

$(CR^7R^8)_sC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(O)O(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)(CR^7R^8)_t$,
 $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9C(O)NR^9$
 $(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)NR^7(CR^8R^9)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)_2$
 $(CR^7R^8)_t$ ou $(CR^7R^8)_sS(O)_2NR^9(CR^7R^8)_t$, em que o referido cicloalquilenos,
5 arileno, heterocicloalquilenos ou heteroarileno é opcionalmente substituído
com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^4 ,
halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila,
CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, OC
 $(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$,
10 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)$
 $OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

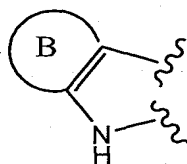
R^1 é H ou $-W''$ $-X''$ $-Y''$ $-Z''$;

R^2 é H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} halo-
alquila, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $C(O)R^B$, $C(O)NR^C R^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, OC
15 $(O)NR^C R^D$, $NR^C R^D$, $NR^C C(O)R^B$, $NR^C C(O)NR^C R^D$, $NR^C C(O)OR^A$, $S(O)R^B$,
 $S(O)NR^C R^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^C S(O)_2R^B$ ou $S(O)_2NR^C R^D$;

R^3 é H, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroarila, halo, C_{1-6}
alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , OR^A , SR^A ,
 $C(O)R^B$, $C(O)NR^C R^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^C R^D$, $NR^C R^D$, $N-$
20 $R^C C(O)R^B$, $NR^C C(O)NR^C R^D$, $NR^C C(O)OR^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^C R^D$, $S(O)_2R^B$,
 $NR^C S(O)_2R^B$ e $S(O)_2NR^C R^D$; em que a referida cicloalquila, arila, heterociclo-
alquila, heteroarila ou C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3
substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^5 , halo, C_{1-6} al-
quila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 ,
25 N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}$
 R^{d1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}$
 R^{d1} , $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$,
 $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

ou R^2 e $-L^2-Cy^2$ são ligados juntos para formar um grupo de fór-

30 mula:



em que o anel B é um anel de arila fundido ou heteroarila fundido, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 -W'-X'-Y'-Z;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir de H, halo, -OH, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, alcoxialquila, cianoalquila, heterocicloalquila, cicloalquila, C_{1-6} haloalquila, CN e NO_2 ;

ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de C ao qual eles são ligados formam um anel de cicloalquila ou heterocicloalquila de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, OH, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, alcoxialquila, cianoalquila, heterocicloalquila, cicloalquila, C_{1-6} haloalquila, CN e NO_2 ;

R^6 é H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de H, halo, OH, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, CN e NO_2 ;

ou R^7 e R^8 juntos com o átomo de C ao qual eles são ligados formam um anel de cicloalquila ou heterocicloalquila de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, OH, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, CN e NO_2 ;

R^9 é H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;

W, W' e W'' estão independentemente ausentes ou independentemente selecionados a partir de C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$ e NR^hCONR^i , em que cada um dos C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno e C_{2-6} alquinileno é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

X, X' e X'' estão independentemente ausentes ou independentemente

temente selecionados a partir de C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, arileno, cicloalquileno, heteroarileno e heterocicloalquileno, em que cada um dos C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, arileno, cicloalquileno, heteroarileno e heterocicloalquileno é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, CN, NO₂, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-8} alcoxialquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-8} alcoxialcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, C(O)OR^j, C(O)NR^hRⁱ, amino, C_{1-6} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

Y, Y' e Y'' estão independentemente ausentes ou independentemente selecionados a partir de C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, O, S, NR^h, CO, COO, CONR^h, SO, SO₂, SONR^h e NR^hCONRⁱ, em que cada um dos C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno e C_{2-6} alquinileno é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e C_{2-8} dialquilamino;

Z, Z' e Z'' é independentemente selecionado a partir de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} e S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

em que dois adjacentes -W-X-Y-Z, juntos com os átomos aos quais eles são ligados, opcionalmente formam um anel de cicloalquila de 4-

20 membros fundido ou um anel de heterocicloalquila de 4-20 membros fundido, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3},
 5 C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila;

em que dois adjacentes -W'-X'-Y'-Z, juntos com os átomos aos
 10 quais eles são ligados, opcionalmente formam um anel de cicloalquila de 4-20 membros fundido ou um anel de heterocicloalquila de 4-20 membros fundido, cada qual opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3},
 15 C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila;

Cy³, Cy⁴ e Cy⁵ são independentemente selecionados a partir de
 20 arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, cada qual opcionalmente substituída independentemente por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}, P(R^{f4})₂, P(OR^{f4})₂, P(O)R^{e4},
 25 R^{f4}, P(O)OR^{e4}OR^{f4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4} e S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

R^A é H, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que a referida C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é
 30 opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de -OH, CN, amino, halo e C₁₋₄ alquila;

R^B é H, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que a referida C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de -OH, CN, amino, halo e C_{1-4} alquila;

R^C e R^D são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila, em que a referida C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo e C_{1-4} alquila;

ou R^C e R^D juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo e C_{1-4} alquila;

R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} e R^{a4} são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a referida C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

R^b , R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} e R^{b4} são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que a referida C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} al-

cóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

ou R^c e R^d juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

R^{c1} e R^{d1} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

ou R^{c1} e R^{d1} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

R^{c2} e R^{d2} são independentemente selecionados a partir de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila,

heterocicloalquilalquila, arilcicloalquila, aril-heterocicloalquila, aril-heteroarila, biarila, heteroarilcicloalquila, heteroaril-heterocicloalquila, heteroarilarila e bi-heteroarila, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquila, aril-heterocicloalquila, aril-heteroarila, biarila, heteroarilcicloalquila, heteroaril-heterocicloalquila, heteroarilarila e bi-heteroarila são cada qual opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, hidroxialquila, cianoalquila, arila, heteroarila, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alcoxialquila e alcoxialcóxi;

ou R^{c2} e R^{d2} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, hidroxialquila, cianoalquila, arila, heteroarila, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alcoxialquila e alcoxialcóxi;

R^{c3} e R^{d3} são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

ou R^{c3} e R^{d3} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

R^{c4} e R^{d4} são independentemente selecionados a partir de H, C_{1-}

10 alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila, em que a referida C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila é op-
 5 cionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

ou R^{c4} e R^{d4} juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados
 10 formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros ou grupo heteroarila, cada qual opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila e C₁₋₆ haloalcóxi;

R^e, R^{e1}, R^{e2} e R^{e4} são independentemente selecionados a partir
 15 de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, (C₁₋₆ alcóxi)-C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, cicloalquilalquila, heteroarilalquila e heterocicloalquilalquila;

R^f, R^{f1}, R^{f2} e R^{f4} são independentemente selecionados a partir
 de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloal-
 20 quila, heteroarila e heterocicloalquila;

R^g é H, CN e NO₂;

R^h e Rⁱ são independentemente selecionados a partir de H e C₁₋₆
 alquila;

R^j é H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila,
 25 arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

q é 0, 1, 2, 3 ou 4;

30 r é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 0, 1, 2, 3 ou 4,

com a condição que quando A for CH, então L^1 seja diferente de CO ou $(CR^4R^5)_u$, em que u é 1.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que A é N.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que A é CR^3 .

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que A é CH.

10 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^1 é arila ou heteroarila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^1 é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

15 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^1 é heteroarila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^1 é quinonlinila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

20 9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^1 é quinolinila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é arila ou heteroarila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

25 11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é arila ou heteroarila, cada qual opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z, em que pelo menos um dentre o referido -W'-X'-Y'-Z é $-C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

30 12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é heteroarila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^1 é $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(arileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heterocicloalquileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^1 é $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(arileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heterocicloalquileno)- $(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarileno)- $(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^1 é $(CR^4R^5)_m$ ou $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquileno)- $(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^1 é CH_2 ou CH_2CH_2 ou cicloalquilenos.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^1 é CH_2 ou ciclopropileno.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquilenos)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(arileno)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heterocicloalquilenos)- $(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarileno)- $(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquilenos, arileno, heterocicloalquilenos ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN , NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^1 é $(CR^4R^5)_p$ -(cicloalquilenos)- $(CR^4R^5)_q$, em que o referido cicloalquilenos é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^3 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN , NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ e $S(O)_2NR^cR^d$.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^1 é cicloalquilenos.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^1 é ciclopropileno.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^1 é $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$ ou $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^1 é O ou S.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^2 é $(CR^7R^8)_r$.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^2 é $(CR^7R^8)_r$ e r é 0.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^2 é $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$ -(cicloalquilenos)-(CR⁷R⁸)_t, $(CR^7R^8)_s$ -(arileno)-(CR⁷R⁸)_t, $(CR^7R^8)_s$ -(heterocicloalquilenos)-(CR⁷R⁸)_t ou $(CR^7R^8)_s$ -(heteroarileno)-(CR⁷R⁸)_t, em que o referido cicloalquilenos, arileno, heterocicloalquilenos ou heteroarileno é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy⁴, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} e S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que L^2 é $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$ -(cicloalquilenos)-(CR⁷R⁸)_t ou $(CR^7R^8)_s$ -(arileno)-(CR⁷R⁸)_t, em que o referido cicloalquilenos ou arileno, é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy⁴, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, halossulfanila, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} e S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farma-

ceuticamente aceitável do mesmo, em que L^2 é $(CR^7R^8)_s$ -(cicloalquileno)- $(CR^7R^8)_t$ ou $(CR^7R^8)_s$ -(arileno)- $(CR^7R^8)_t$, em que o referido cicloalquileno ou arileno, é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de Cy^4 , halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^2 é cicloalquileno ou arileno.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L^2 é arileno.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é heteroarila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é cicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que Cy^2 é heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W'-X'-Y'-Z.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R^1 é H.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R^2 é H.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R^3 é H.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farma-

ceuticamente aceitável do mesmo, em que R^4 é H.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^5 é H.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^6 é H.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^7 é H.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^8 é H.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^9 é H.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W-X-Y-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $N-R^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ e $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

46. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W-X-Y-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ e $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

$(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ou $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

47. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W-X-Y-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , N_3 ou OR^{a2} .

48. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W-X-Y-Z é OR^{a2} .

49. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W-X-Y-Z é metóxi.

50. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arila, cicloalquila, heteroarila, e heterocicloalquila, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ e $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

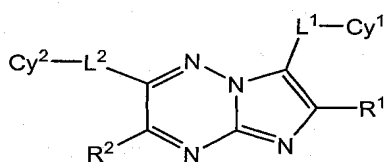
51. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W'-X'-Y'-Z é halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, halossulfanila, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ou $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W'-X'-Y'-Z é halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, CN, NO₂, N₃, OR^{a2} ou -C(O)NR^{c2}R^{d2}.

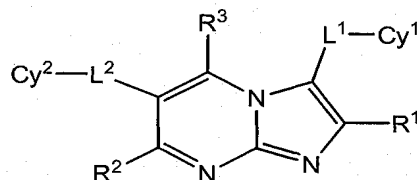
53. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W'-X'-Y'-Z é halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, CN, NO₂, N₃ ou OR^{a2}.

54. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que -W'-X'-Y'-Z é halo ou -C(O)NR^{c2}R^{d2}.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, tendo Fórmula IIa ou IIb:

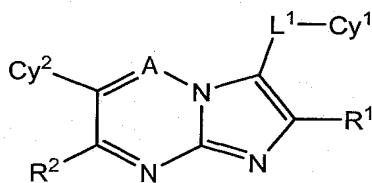


IIa.



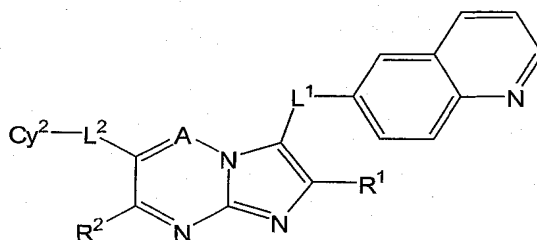
IIb.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, tendo Fórmula III:



III.

57. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, tendo Fórmula VIII:



VIII.

15

58. Composto, de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir de:

- 2-(4-Fluorofenil)-7-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;
 2-(4-Fluorofenil)-7-[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]-triazina;
 6-(1-(2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il)ciclopropil)quinolina;
 6-(4-Fluorofenil)-3-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
 5 6-(4-Fluorofenil)-3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
 6-(1-(6-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil)quinolina;
 2-Flúor-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;
 10 2-Flúor-4-(3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida;
 2-cloro-4-3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il-N-metilbenzamida;
 2-Flúor-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 2-Cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de meti-
 15 la;
 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-7-(4-metoxifenóxi)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;
 3-(4-Metoxifenóxi)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina;
 6-(4-Bromofenil)-3-(4-metoxifenóxi)imidazo[1,2-a]pirimidina;
 2-Cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-ilóxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 20 2-Flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 6-(4-Bromofenil)-3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidina;
 2-(4-Fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;
 6-(1-{6-[3-Flúor-4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina;
 25 6-{1-[6-(1H-Pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina;
 6-{1-[6-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina;
 N,N-Dimetil-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 N-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-Ciclo-hexil-3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-

carboxamida;

3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)imidazo[1,2-a] piri-
midina-6-carboxamida;

5 N-Ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ben-
zamida;

6-(1-{6-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il} ciclopropil)
quinolina;

N,N-Dimetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
il]benzamida;

10 4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetra-
hidrofurano-2-ilmetil)benzamida;

N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-6-il]benzamida;

15 N-(1-Piridin-2-ilpiperidin-4-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-6-il]benzamida;

N-(1-Piridin-2-iletal)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
il]benzamida;

6-{1-[6-(4-[(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
il]ciclopropil}quinolina;

20 N-[1-(Metoximetil)ciclobutil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-6-il]benzamida;

N-(1-Piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-6-il]benzamida;

25 6-[1-(6-{4-[(3-Piridin-2-ilpirrolidin-1-il)carbonil]fenil}imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
il)ciclopropil]quinolina;

6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(Piridin-2-ilóxi)pirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina;

N-[2-(Piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-
6-il]benzamida;

30 N-[1-Metil-2-(piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-6-il]benzamida;

N-(2-Fenoxietil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-

- il]benzamida;
- N-(1S)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 5 N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N-Ciclopropil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 10 N-(Piridin-2-ilmetil)-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N,N-Dimetil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N-metil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 15 N-[(1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N-[(1R)-1-Metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- (3R)-1-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoil}pirrolidina-3-carbonitrila;
- 20 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}-piperazina-1-carboxilato de metila;
- 6-[1-(6-{6-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil]quinolina;
- 25 N,N-Dimetil-4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxamida;
- N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N-1-[(Dimetilamino)carbonil]ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 30 N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida;

- N-(1S)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida;
 N-(1S)-1-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-2-(Dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida;
 N-[(1R)-2-(Dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida;
- 10 6-(1-{6-[4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina;
 1-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarbonitrila;
 N,N-Dimetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzenossulfonamida;
- 15 2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzilcarbamato de metila;
 N'-2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil-N,N-dimetilureia;
 (3R)-1-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}pirrolidin-3-ol;
- 20 6-(1-{6-[3-Flúor-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina;
 3-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 25 2-Flúor-N-metil-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 6-{1-[6-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil} quinolina;
 6-{1-[6-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina;
 6-{1-[6-(1,3-Tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina;
- 30 3-Flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 (3S)-1-{3-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]

- benzoil}pirrolidin-3-ol;
- 2,5-Diflúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2,5-Diflúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] benza-
- 5 mida;
- N-Ciclopropil-2,5-diflúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimi-
- din-6-il]benzamida;
- 2,5-Diflúor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imida-
- zo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 10 1-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
- il]fenil}pirrolidin-2-ona;
- 3-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-1,3-
- oxazolidin-2-ona;
- 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-
- 15 il}piperidina-1-carboxilato de etila;
- 2-(4-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-
- 1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 5-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-N-
- metilpiridina-2-carboxamida;
- 20 5-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-
- N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
- 6-(1-{6-[3-Flúor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
- il}ciclopropil)quinolina;
- 6-(1-{6-[1-(Tetra-hidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
- 25 il}ciclopropil)quinolina;
- 6-(1-{6-[1-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
- il}ciclopropil)quinolina;
- 6-{1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
- il}ciclopropil}quinolina;
- 30 N,N-Dimetil-4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-
- pirazol-1-il}piperidina-1-carboxamida;
- 4-{4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-

- il)ciclo-hexanol;
 {4-[3-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitrila;
 N-Metil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida;
 5 6-{1-[2-(4-Pirimidin-5-il-fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil} quino-
 lina;
 6-(1-{2-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina;
 10 6-[1-(2-{4-[1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il]fenil}imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il)ciclopropil]quinolina;
 N,N-Dimetil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida;
 6-(1-{2-[4-(1H-Imidazol-1-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)-
 15 quinolina;
 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 N-Ciclopropil-2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzamida;
 20 2-Flúor-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 2-Flúor-4-(7-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) ben-
 25 zamida;
 4-[7-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)benzamida;
 N-(Piridin-2-ilmetil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 30 N-Ciclopropil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 N-Ciclobutil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-

- il]benzamida;
- N-(1-Piridin-2-ilciclopropil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- N-(2-Hidróxi-1,1-dimetiletil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 5 N-[(1S)-1-Benzil-2-hidroxietil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- (3R)-1-{4-[7-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol;
- 10 4-(7-(1-(Quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)benzamida;
- N-Ciclopropil-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- N-[1-(Metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 15 N-[1-(Metoximetil)ciclobutil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- N-[(1S)-1-(Metoximetil)-2-metilpropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 20 N-[4-(Metoximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 4-[7-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
- N-Pirimidin-4-il-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 25 N-[4-(Metoximetil), tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- N-[(1R)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil]-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 30 N-Ciclopropil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-

- b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetra-hidro-
 2H-piran-4-il)benzamida;
 (3R)-1-{2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-
 5 il]benzoil}pirrolidin-3-ol;
 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxíciclo-hexil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-
 b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 6-{2-[3-Flúor-4-(1H-imidazol-1-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-
 10 ilmetil}quinolina;
 3-{2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}-1,3-
 oxazolidin-2-ona;
 N-(1S)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 15 N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 N-[(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-3-metilbutil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-
 20 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 2-Flúor-N-[(1R)-3-metil-1-[(metilamino)carbonil]butil]-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 N-[(1R)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-3-metilbutil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 25 N-[(1R)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilbutil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
 3-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-
 il}propanonitrila;
 4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-
 30 ilacetanitrila;
 2-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-
 il}acetamida;

- 4-{4-[7-(Quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metila;
- 2-Flúor-N-[(1S,2S)-2-hidroxíciclopentil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 5 2-Flúor-N-(2-hidroxietil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclobutil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-[4-(metoximetil), tetra-hidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 10 N-(Ciclopropilmetil)-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)benzamida;
- 15 N-[2-(Dimetilamino)etil]-2-flúor-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-(2-piperidin-1-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 20 2-Flúor-N-(piridin-2-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-(piridin-3-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 25 2-Flúor-N-(piridin-4-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-(2-piridin-2-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-(1-piridin-3-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 30 2-Flúor-N-(1-piridin-4-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;

- 2-Flúor-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 5 2-Flúor-N-(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- N-Ciclopropil-2-flúor-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 10 2-Flúor-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-(2-metóxi-1-metiletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 15 6-{1-[6-(3-Flúor-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina;
- 2-Flúor-N-(piridin-2-ilmetil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-(1-piridin-2-ilciclopropil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 20 2-Flúor-N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-[(3R)-tetra-hidrofurano-3-il]benzamida;
- 25 2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)benzamida;
- N-Ciclopropil-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-[(1S)-1-(metoximetil)-2-metilpropil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 30 2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-metil-N-2-[metil(piridin-2-il)amino]etil-4-[3-(1-quinolin-6-

- ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 2-Cloro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]
 benzamida;
 2-Cloro-N-ciclopropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
 5 il]benzamida;
 2-Cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetra-
 hidrofurano-3-il)benzamida;
 2-Cloro-N-(1-piridin-2-iletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-
 a]pirimidin-6-il]benzamida;
 10 6-(1-{6-[4-(Azetidín-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-
 il}ciclopropil)quinolina;
 2-Cloro-N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-
 ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 2-Cloro-N-[1-metil-2-(piridin-2-ilóxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-
 15 ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 2-Cloro-N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-
 ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
 2-Ciclopropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
 il]isoindolin-1-ona;
 20 2-Etil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-
 ona;
 2-(2-Metóxi-1-metiletil)-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-
 6-il]isoindolin-1-ona;
 2-(Piridin-2-ilmetil)-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
 25 il]isoindolin-1-ona;
 2-Metil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-
 ona;
 N-Etil-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-
 il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 30 N-(1-Piridin-2-iletil)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-
 6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 N-[1-Metil-2-(piridin-2-ilóxi)etil]-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-

- a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
- 2-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-2-hidróxi-N-metilacetamida;
- 2-{2-Flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-2-hidróxi-N,N-dimetilacetamida;
- 5 N-(3-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilfenil)-N'-etilureia;
- 2-(2,3-Diclorofenil)-7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-amina;
- 10 2,3-Diflúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 6-Diflúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzenossulfonamida;
- 15 N,N-Dimetil-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida;
- N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 20 N-[2-(Dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- N-(2-Azetidin-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-flúor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 2-Flúor-N-2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida;
- 25 2-Flúor-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 4-(Cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metila;
- 30 4-(Cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de etila;
- (1-Acetil-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-

1-il)piperidin-4-il)acetonitrila,

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

59. Composição, que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

60. Método, de inibir atividade de um tirosina cinase de receptor ou não-receptor que compreende contatar a referida cinase com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, em que a referida cinase pertence às subfamílias Met, PDGFR, HER, FLK, Src, Abl ou Jak.

62. Método, de acordo com a reivindicação 60, em que a referida cinase é c-Met, Ron, PDGFR beta, c-kit, EGFR, HER2, KDR, flt-3, Src, Abl, Jak1, Jak2 ou Jak3 cinase.

63. Método, de acordo com a reivindicação 60, em que a referida cinase é c-Met.

64. Método de inibir a série de reação de sinalização de HGF/c-Met cinase em uma célula que compreende contatar a referida célula com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

65. Método de inibir a atividade proliferativa de uma célula que compreende contatar a referida célula com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

66. Método de inibir crescimento de tumor em um paciente que compreende administrar ao referido paciente, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

67. Método de inibir metástase de tumor em um paciente que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

68. Método de tratar uma doença em um paciente, em que a referida doença está associada à desregulação da série de sinalização de HGF/c-Met, que compreende administrar ao referido paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, em que a referida doença é câncer, aterosclerose, fibrose pulmonar, regeneração e fibrose renal, doença do fígado, distúrbio alérgico, doença inflamatória, distúrbio auto-imune, doença cerebrovascular, doença cardiovascular ou condição associada a transplante de órgão.

70. Método de tratar um câncer em um paciente que compreende administrar ao referido paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

71. Método de acordo com a reivindicação 70, em que o referido câncer é um carcinoma, sarcoma músculo-esquelético, sarcoma de tecido macio ou malignidade hematopoiética.

72. Método, de acordo com a reivindicação 70, em que o referido câncer é câncer de bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer de colangiocarcinoma, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer de fígado, câncer do pulmão, câncer de nasofaríngeo, câncer ovariano, câncer pancreático, câncer prostático, câncer de tireoide, osteossarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiossarcoma, MFH/fibrossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia de célula T adulta, leucemia mielogênica aguda, leucemia mieloide crônica, glioblastoma, astrocitoma, melanoma, mesotelioma ou tumor de Wilm.

RESUMO

Patente de Invenção: "IMIDAZOTRIAZINAS E IMIDAZOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE CINASE".

5 A presente invenção refere-se a imidazo[1,2-b][1,2,4] triazinas e imidazo[1,2-a]pirimidinas e composições farmacêuticas dos mesmos, que são inibidores de cinases tal como c-Met e são úteis no tratamento de câncer e outras doenças relacionadas à desregulação de séries de reação de cinase.