

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

(21) **PI0619823-6 A2**



(22) Data de Depósito: 11/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 231/56
C07D 403/12
C07D 409/12
C07D 413/12
C07D 417/12
A61K 31/506
A61K 31/427
A61K 31/428
A61K 31/496
A61P 35/00
C07D 417/14
C07D 403/14

(54) **Título:** COMPOSTO QUE SÃO INIBIDORES DE ERK

(30) **Prioridade Unionista:** 13/12/2005 US 60/749,856

(73) **Titular(es):** Schering Corporation

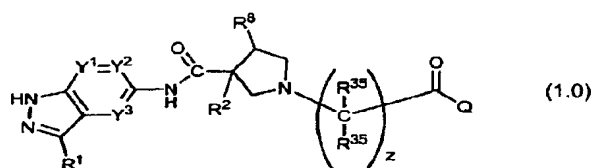
(72) **Inventor(es):** Ahmed Samatar, Alan Cooper, Alan Hruza, Arshad M. Siddiqui, Azim A. Celebi, Gerald W. Shipps, Jr., Hon-Chung Tsui, Hugh Zhu, Jagdish Desai, James Wang, Joseph Kelly, Li Xiao, Neng-Yang Shih, Robert Sun, Ronald Doll, Sobhana Babu Boga, Sunil Paliwal, Tong Wang, Vincent S. Madison, Yang Nan, Yiji Wu, Yongqi Deng, Youhao Dong

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006046959 de 11/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/070398de 21/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS QUE SÃO INIBIDORES DE ERK. A presente invenção refere-se a inibidores de ERK de fórmula 1.0: e os sais farmacologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos. Q é um anel de piperidina ou piperazina que pode ter um anel em ponte ou um fundido. O anel de piperidina pode ter uma ligação dupla no anel. Todos os outros substituintes são como definido aqui. São também descritos métodos de tratar câncer utilizando os compostos de fórmula 1.0.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS QUE SÃO INIBIDORES DE ERK".

ANTECEDENTES

Os processos envolvidos em crescimento de tumor, progressão, e metástase são mediados por séries de reação de sinalização que são ativadas em células de câncer. A série de reação de ERK desempenha um papel central na regulação de crescimento de célula mamífera retardando os sinais extracelulares de receptores de tirosina cinase de superfície celular ligada a ligando tais como a família de tirosina cinase receptora de erbB, PDGF, FGF, e VEGF. A ativação da série de reação de ERK é por meio de uma cascata de eventos de fosforilação que começa com a ativação de Ras. A ativação de Ras induz ao recrutamento e ativação de Raf, uma serina-treonina cinase. Raf ativado então fosforila e ativa MEK1/2, que então fosforila e ativa ERK1/2. quando ativada, ERK1/2 fosforila diversos alvos a jusante envolvidos em uma multidão de eventos celulares incluindo mudanças citoesqueletais e ativação transcricional. A série de reação de ERK/MAPK é uma das mais importantes para a proliferação celular, e acredita-se que a série de reação de ERK/MAPK é freqüentemente ativada em muitos tumores. Os genes Ras, que são a montante de ERK1/2, são mutados em diversos cânceres incluindo tumores colorRetais, melanoma, de mama e pancreáticos. A atividade de Ras elevada é acompanhada por atividade elevada de ERK em muitos tumores humanos. Além disso, mutações de BRAF, uma serina-treonina cinase da família Raf, são associadas com a atividade de cinase aumentada. Mutações em BRAF foram identificadas em melanomas (60%), cânceres de tireóide (maior do que 40%) e cânceres colorretais. Estas observações indicam que a série de reação de sinalização de ERK1/2 é uma série de reação atrativa para terapias anticâncer em um amplo espectro de tumores humanos.

Portanto, uma contribuição bem vinda para a técnica seria moléculas pequenas (isto é, compostos que inibem a atividade de ERK (isto é, atividade de ERK1 e ERK2), cujas moléculas pequenas seriam úteis para tratar um amplo espectro de cânceres, tais como, por exemplo, melanoma, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer colorretal, câncer de pulmão,

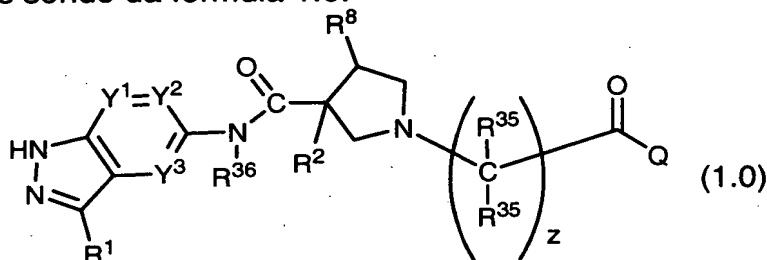
câncer de mama, e câncer ovariano. Uma tal contribuição é fornecida por esta invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção fornece compostos que inibem a atividade de ERK1 e/ou a atividade de ERK2.

Os compostos desta invenção também inibem a fosforilação de ERK1 e ERK2.

Desse modo, esta invenção fornece compostos que são inibidores de ERK (isto é, inibidores de ERK1 e/ou inibidores de ERK2), os referidos compostos sendo da fórmula 1.0:



ou os sais farmacologicamente aceitáveis destes, em que:

Y^1 , Y^2 , e Y^3 são cada qual independentemente selecionados do grupo consistindo em: C, N e carbono substituído;

Q é selecionado do grupo consistindo em: piperidinila, piperazinila, tetraidropiridinila (por exemplo, 1,2,3,6-tetrahidrodoridinil), piperazinila em ponte, piperidinila em ponte, tetraidropiridinila em ponte, piperidinila substituída, piperazinila substituída, tetraidropiridinila substituída (por exemplo, uma 1,2,3,6-tetraidro-piridinila substituída), piperazinila substituída em ponte, piperidinila substituída em ponte, e tetraidropiridinila em ponte;

z é 1 a 3 (e preferivelmente 1); e

R^1 , R^2 , R^8 , R^{35} e R^{36} são como definidos abaixo.

Esta invenção fornece compostos de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 106) em forma pura ou isolada.

Esta invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e um veículo far-

maceuticamente aceitável.

Esta invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e uma quantidade eficaz de pelo menos um outro (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) ingrediente farmacêuticamente ativo (tal como, por exemplo, um agente quimioterápico), e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Esta invenção também fornece um método de inibir ERK (isto é, inibir a atividade de ERK) em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método de inibir ERK1 (isto é, inibir a atividade de ERK1) em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método de inibir ERK2 (isto é, inibir a atividade de ERK2) em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método de inibir ERK1 e ERK2 (isto é, inibir a atividade de ERK1 e ERK2) em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em

um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1

ou 2, e geralmente 1) inibidor de transdução de sinal.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma
5 composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) inibidor de transdução de sinal.

10 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de cólon (por exemplo, câncer colorretal), leucemias mielóides (por exemplo, AML, CML, e CMML), câncer de tireóide, síndrome mielodisplásica (MDS), carcinoma de bexiga, carcinoma epidérmico, melanoma, câncer de mama, câncer de próstata, cânceres de
15 cabeça e pescoço (por exemplo, câncer da cabeça e pescoço de célula escamosa), câncer ovariano, cânceres de cérebro (por exemplo, gliomas, tal como glioma blastoma multiforme), cânceres de origem mesenquimatosa (por exemplo, fibrossarcomas e rabdomiossarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas dos rins, hepatomas, linfoma de não-
20 Hodgkin, mieloma múltiplo, ou carcinoma de tireóide anaplásico, em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a
25 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de cólon (por exemplo, câncer colorretal), leucemias mielóides (por exemplo, AML, CML, e CMML), câncer de tireóide, síndrome mielodisplásica (MDS), carcinoma de bexiga, carcinoma
30 epidérmico, melanoma, câncer de mama, câncer de mama, cânceres de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer da cabeça e pescoço de célula escamosa), câncer ovariano, câncer de cérebros (por exemplo, gliomas, tal como glioma blastoma multiforme), cânceres de origem mesenquimatosa

(por exemplo, fibrossarcomas e rabdomiossarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas dos rins, hepatomas, linfoma de não-Hodgkin, mieloma múltiplo, ou carcinoma de tireóide anaplásico em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo

5 administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

10 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de cólon (por exemplo, câncer colorretal), leucemias mielóides (por exemplo, AML, CML, e CMML), câncer de tireóide, síndrome mielodisplásica (MDS), carcinoma de bexiga, carcinoma epidérmico, melanoma, câncer de mama, câncer de mama, cânceres de

15 cabeça e pescoço (por exemplo, câncer da cabeça e pescoço de célula escamosa), câncer ovariano, câncer de círebroes (por exemplo, gliomas, tal como glioma blastoma multiforme), cânceres de origem mesenquimatosa (por exemplo, fibrossarcomas e rabdomiossarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas dos rins, hepatomas, linfoma de não-

20 Hodgkin, mieloma múltiplo, ou carcinoma de tireóide anaplásico em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0

25 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de cólon (por exemplo, câncer colorretal), leucemias mielóides (por exemplo, AML, CML, e CMML), câncer de tireóide, síndrome mielodisplásica (MDS), carcinoma de bexiga, carcinoma

30 epidérmico, melanoma, câncer de mama, câncer de mama, cânceres de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer da cabeça e pescoço de célula escamosa), câncer ovariano, câncer de círebroes (por exemplo, gliomas, tal

como glioma blastoma multiforme), cânceres de origem mesenquimatosa (por exemplo, fibrossarcomas e rabdomiossarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas dos rins, hepatomas, linfoma de não-Hodgkin, mieloma múltiplo, ou carcinoma de tireóide anaplásico em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo 5 administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 10 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo 15 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em que o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: melanoma, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer ovariano.

20 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades 25 n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico em que o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: melanoma, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer ovariano.

30 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo

menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), em que o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: melanoma, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer colorretal, 5 câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer ovariano.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo 10 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico em que o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: melanoma, câncer pan- 15 creático, câncer de tireóide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer ovariano.

Esta invenção também fornece um método para tratar melanoma em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo 20 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar melanoma em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo 25 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

30 Esta invenção também fornece um método para tratar melanoma em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo

menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

5 Esta invenção também fornece um método para tratar melanoma em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades
10 n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer pancreático em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade
15 eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer pancreático em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido
20 método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

25 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer pancreático em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
30 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer pancreático em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido

método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de tireóide em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de tireóide em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de tireóide em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de tireóide em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo

menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer colorretal em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
5 de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer colorretal em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
10 de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer colorretal em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
15 de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).
20

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer colorretal em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
25 de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
30 de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto

to de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
5 de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

10 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto
15 de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de pulmão em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
20 de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

25 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de próstata em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
30 modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de próstata em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade efi-

caz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

5 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de próstata em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

15 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de próstata em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

20 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer ovariano em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

25 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer ovariano em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

30 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer o-

variano em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer ovariano em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece métodos de tratar câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais).

Esta invenção também fornece métodos de tratar câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais).

Esta invenção também fornece métodos de tratar câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exem-

plo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais), e em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece métodos de tratar câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais), e em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Os métodos de tratar câncer de mama descritos aqui incluem o tratamento de câncer de mama avançado e metastático dependente de hormônio, terapia adjuvante para câncer de mama primária e precoce dependente de hormônio, o tratamento de carcinoma ductal *in situ*, e o tratamento de câncer de mama inflamatório *in situ*.

Os métodos de tratar câncer de mama dependente de hormônio pode também ser usado para prevenir o câncer de mama em pacientes tendo um risco elevado de desenvolver câncer de mama.

Desse modo, esta invenção também fornece métodos de prevenir câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0

(por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais).

Esta invenção também fornece métodos de prevenir câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais).

Esta invenção também fornece métodos de prevenir câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais), e em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece métodos de prevenir câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama dependente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com terapias hormonais (isto é, agentes anti-hormonais), e em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de

cérebro (por exemplo, glioma, tal como glioma blastoma multiforme) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de cérebro (por exemplo, glioma, tal como glioma blastoma multiforme) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de cérebro (por exemplo, glioma, tal como glioma blastoma multiforme) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de cérebro (por exemplo, glioma, tal como glioma blastoma multiforme) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de cérebro (por exemplo, glioma, tal como glioma blastoma multiforme) em um

paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico em que o referido agente quimioterápico é temozolomida.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de cérebro (por exemplo, glioma, tal como glioma blastoma multiforme) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico, em que o referido agente quimioterápico é temozolomida.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto

de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de
5 uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo
10 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar síndrome mielodisplásica em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
15 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar síndrome mielodisplásica em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
20 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar síndrome mielodisplásica em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
25 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).
30

Esta invenção também fornece um método para tratar síndrome mielodisplásica em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade

eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de
5 pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
10 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
15 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
20 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).
25

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
30 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa aguda (AML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa aguda (AML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa aguda (AML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa aguda (AML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielomonocítica crônica (CMML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paci-

ente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

5 Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielomonocítica crônica (CMML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma
10 quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielomonocítica crônica (CMML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paci-
15 ente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia
20 mielomonocítica crônica (CMML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito
25 em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa crônica (leucemia mielóide crônica, CML) em um paciente em
30 necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa crônica (leucemia mielóide crônica, CML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa crônica (leucemia mielóide crônica, CML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemia mielogenosa crônica (leucemia mielóide crônica, CML) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade efi-

caz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

5 Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1)
10 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

 Esta invenção também fornece um método para tratar leucemias mielóides em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz
15 de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

20 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de bexiga em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades
25 n^{os} 1 a 161).

 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de bexiga em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto
30 de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

 Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de

bexiga em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer de bexiga em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das

modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

Esta invenção também fornece um método para tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161).

Esta invenção também fornece um método para tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz

de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, 1 ou 2, ou 1) agente quimioterápico.

5 Nos métodos desta invenção os compostos desta invenção podem ser administrados concomitantemente ou seqüencialmente (isto é, consecutivamente) com o agente quimioterápico ou o inibidor de transdução de sinal.

10 Os métodos de tratar cânceres descritos aqui podem opcionalmente incluir a administração de uma quantidade eficaz de radiação (isto é, os métodos de tratar cânceres descritos aqui opcionalmente incluem a administração de terapia de radiação).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 Como descrito aqui, a menos que de outro modo indicado, o uso de um fármaco ou composto em um período especificado é por ciclo de tratamento. Por exemplo, uma vez ao dia significa uma vez por dia de cada dia do ciclo de tratamento. Duas vezes ao dia significa duas vezes por dia cada dia do ciclo de tratamento. Uma vez na semana significa uma vez por semana durante o ciclo de tratamento. Uma vez a cada três semanas significa
20 uma vez por cada três semanas durante o ciclo de tratamento.

As seguintes abreviações têm os seguintes significados, a menos que definido de outro modo:

	ACN	Acetonitrila
	AcOH	Ácido acético
25	DAST	Trifluoreto de (dietilamino)enxofre
	DCC	Dicicloexilcarbodiimida
	DCU	Dicicloexiluréia
	DCM	Diclorometano
	DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
30	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida

	DMFDMA	N,N-dimetilformamida de dimetilacetal
	DMSO	Sulfóxido de dimetila
	DTT	Ditiotreitol
	EDCI	Cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propila)-3-etilcarbodiimida
5	EtOAc	Acetato de etila
	EtOH	Etanol
	HATU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio
	Hex	hexanos
10	HOBt	1-Hidroxilbenzotriazol
	HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
	LCMS	Espectrometria de massa de cromatografia líquida
	LDA	Diisopropilamida de lítio
	mCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
15	MeOH	Metanol
	MTT	Brometo (3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio, tiazolila azul)
	NMR	Ressonância magnética nuclear
	PFP	Pentafluorofenol
	PMB	p-metoxibenzila
20	Pyr	Piridina
	TA	Temperatura ambiente
	SEMCI	Cloreto de metila de 2-(trimetilsilil)etóxi
	TEA	Trietilamin
	Tr	Trifenila metano
25	TrCl	Cloreto de trifenil metano
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetraidrofurano
	TLC	Cromatografia de camada fina
	TMS	Trimetilsilila

30 Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, os seguintes termos têm os seguintes significados:

 "agente anticâncer" significa um fármaco (medicamento ou ingrediente farmacêuticamente ativo) para tratar câncer;

"agente antineoplásico" significa um fármaco (medicamento ou ingrediente farmacêuticamente ativo) para tratar câncer (isto é, um agente quimioterápico);

5 "pelo menos um", como usado em referência ao número de compostos desta invenção significa por exemplo 1-6, geralmente 1-4, mais geralmente 1, 2 ou 3, e geralmente um ou dois, e mais geralmente um;

"pelo menos um", como usado em referência ao número de agentes quimioterápicos usados, significa por exemplo 1-6, geralmente 1-4, mais geralmente 1, 2 ou 3, e geralmente um ou dois, ou um;

10 "agente quimioterápico" significa um fármaco (medicamento ou ingrediente farmacêuticamente ativo) para tratar câncer (isto é, agente antineoplásico);

"composto" com referência ao agente antineoplásico, inclui os agentes que são anticorpos;

15 "concomitantemente" significa (1) em tempo simultâneo (por exemplo, ao mesmo tempo); ou (2) em momentos diferentes durante o curso de uma escala de tratamento comum;

"consecutivamente" significa uma em seguida da outra;

20 "diferente" como usado na frase "agentes antineoplásicos diferentes" significa que os agentes não são o mesmo composto ou estrutura; preferivelmente, "diferente" como usado na frase "agentes antineoplásicos diferentes" significa não da mesma classe de agente antineoplásico; por exemplo, um agente antineoplásico é um taxano, e o outro agente antineoplásico é um composto coordenador de platina;

25 "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" é entendido descrever uma quantidade de composto ou uma composição da presente invenção, ou uma quantidade de radiação, eficaz no tratamento ou inibição das doenças ou condições descritas aqui, e desse modo produzindo o efeito terapêutico, melhorativo, inibidor ou preventivo desejado; desse modo, por exemplo, nos métodos de tratar câncer descritos aqui "quantidade
30 eficaz" (ou "quantidade terapeuticamente eficaz") significa, por exemplo, a quantidade do composto (ou fármaco), ou radiação, que resulta em: (a) a redução, alívio ou desaparecimento de um ou mais sintomas causados pelo

câncer, (b) a redução de tamanho de tumor, (c) a eliminação do tumor, e/ou (d) estabilização de doença a longo prazo (interrupção do crescimento) do tumor; por exemplo, no tratamento de câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena) a quantidade terapeuticamente eficaz é aquela quantidade que alivia ou elimina a tosse, abreviamento do fôlego e/ou dor; além disso, por exemplo, uma quantidade eficaz, ou a quantidade terapeuticamente eficaz do inibidor de ERK (isto é, o composto desta invenção) é aquela quantidade que resulta em uma redução em atividade de ERK (ERK1 e/ou ERK2) e fosforilação; a redução em atividade de ERK pode ser determinada pela análise de marcadores farmacodinâmicos tal como RSK 1.2 fosforilado e ERK 1.2 fosforilado, utilizando técnicas bem-conhecidas na técnica;

"Ex" nas tabelas representa "Exemplo";

"um ou mais" tem o mesmo significado de "pelo menos um";

"paciente" significa um animal, tal como um mamífero (por exemplo, um ser humano, e preferivelmente um ser humano);

"pró-fármaco" significa compostos que são rapidamente transformados, por exemplo, por hidrólise no sangue, *in vivo* no composto origem, isto é, nos compostos de fórmula 1.0 ou em um sal e/ou em um solvato deste; uma descrição meticulosa é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 da Série A.C.S. Symposium, e em Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, ambos os quais são incorporados aqui por referência; o escopo desta invenção inclui pró-fármacos dos novos compostos desta invenção;

seqüencialmente -representa (1) administração de um componente do método ((a) composto da invenção, ou (b) agente quimioterápico, inibidor de transdução de sinal e/ou terapia de radiação) seguido pela administração do outro componente ou componentes; após administração de um componente, o componente seguinte pode ser administrado substancialmente imediatamente após o primeiro componente, ou o componente seguinte pode ser administrado após um período de tempo efetivo após o primeiro componente; o período de tempo efetivo é a quantidade de tempo

dada para a realização de benefício máximo da administração do primeiro componente; e

"solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas solventes; esta associação física envolve graus variáveis de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio; em certos casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas solventes; são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino; "solvato" abrange tanto solvatos de fase de solução quanto isoláveis; exemplos não limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares; "hidrato" é um solvato em que a molécula solvente é H_2O .

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, os seguintes termos têm os seguintes significados, e a menos que de outro modo especificado, as definições de cada termo (isto é, porção ou substituinte) aplicam-se quando aquele termo é usado individualmente ou como um componente de outro termo (por exemplo, a definição de arila é a mesma para arila e para a porção arila de arilalquila, alquilarila, arilalquinila, e similares):

"acila" significa um grupo $H-C(O)-$, alquil- $C(O)-$, alquenil- $C(O)-$, alquinil- $C(O)-$, cicloalquil- $C(O)-$, cicloalquenil- $C(O)-$, ou cicloalquinil- $C(O)-$ em que os vários grupos são como definido abaixo (e como definido abaixo, as porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila podem ser substituídas); a ligação às porções de origem é por meio da carbonila; as acilas preferidas contêm uma alquila inferior; exemplos não limitantes de grupos acila adequados incluem formila, acetila, propanoíla, 2-metilpropanoíla, butanoíla e cicloexanoíla;

"alquenil" significa um grupo de hidrocarboneto alifático (cadeia) compreendendo pelo menos uma ligação dupla de carbono a carbono, em que a cadeia pode ser linear ou ramificada, e em que o referido grupo compreende cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono; Os grupos de alquenila preferidos compreendem cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia; ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior, tal

como grupos metila, etila ou propila, ou alquenila são ligados a uma cadeia alquenila linear; "alquenila inferior" significa um grupo alquenila compreendendo cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia, e a cadeia pode ser linear ou ramificada; o termo "alquenila substituída" significa que o grupo alquenila é substituída por um ou mais independentemente selecionados substituintes, e cada substituinte é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, alcóxi e –S(alquila); exemplos não-limitantes de grupos alquenila adequados incluem etenila, propenila, n-butenila, 3-metilbut-2-enila, n-pentenila, octenila e decenila;

"alcóxi" significa um grupo alquil-O- (isto é, a ligação à porções de origem é através do oxigênio de éter) em que o grupo alquila é não-substituída ou substituída como descrito abaixo; exemplos não-limitantes de grupos alcóxi adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi e heptóxi;

"alcoxicarbonila" significa um grupo alquil-O-CO- (isto é, a ligação à porções de origem é por meio da carbonila) em que o grupo alquila é não-substituído ou substituído como previamente definido; exemplos não-limitantes de grupos alcoxicarbonila adequados incluem metoxicarbonila e etoxicarbonila;

"alquila" (incluindo as porções alquila de outras porções, tal como trifluoroalquila e alquilóxi) significa um grupo de hidrocarboneto alifático (cadeia) que pode ser linear ou ramificado em que o referido grupo compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono na cadeia; grupos alquila preferidos compreendem cerca de 1 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; grupos alquila mais preferidos compreendem cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia; ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferiores, tal como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquila linear; "alquila inferior" significa um grupo compreendendo cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia, e a referida cadeia pode ser linear ou ramificada; o termo "alquila substituída" significa que o grupo alquila é substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados, e em que cada substituinte é independentemente selecionado do grupo

consistindo em: halo, arila, cicloalquila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquila)₂, carbóxi, -C(O)O-alquila e -S(alquila); exemplos não-limitantes de grupos alquila adequados incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, n-pentila, heptila, nonila, decila, fluorometila, trifluorometila e ciclopropilmetila;

"alquilarila" (ou alcarila) significa um grupo alquil-aril- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo arila) em que o grupo alquila é não-substituído ou substituído como definido acima, e o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido abaixo; alquilarilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior; exemplos não-limitantes de grupos alquilarila adequados incluem o-tolila, p-tolila e xilila;

"alquilheteroarila" significa um grupo alquil-heteroaril- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo heteroarila) em que a alquila é não substituída ou substituída como definido acima e o grupo heteroarila é não-substituída ou substituída como definido abaixo;

"alquilsulfinila" significa um grupo alquil-S(O)- (isto é, a ligação à porções de origem é através da sulfinila) em que o grupo alquila é não-substituído ou substituído como previamente definido; grupos preferidos são aqueles em que o grupo alquila é alquila inferior;

"alquilsulfonila" significa um grupo alquil-S(O₂)- (isto é, a ligação à porções de origem é através da sulfonila) em que o grupo alquila é não-substituído ou substituído como previamente definido; grupos preferidos são aqueles em que o grupo alquila é alquila inferior;

"alquiltio" significa um grupo alquil-S- (isto é, a ligação à porções de origem é através do enxofre) em que o grupo alquila é não-substituído ou substituído como previamente descrito; exemplos não-limitantes de grupos alquiltio adequados incluem metiltio, etiltio, i-propiltio e heptiltio;

"alquinila" significa um grupo de hidrocarboneto alifático (cadeia) compreendendo pelo menos uma ligação tripla de carbono a carbono, em que a cadeia pode ser linear ou ramificada, e em que o grupo compreende cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia; grupos alquinila preferidos compreendem cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na

- cadeia; Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferiores, tal como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquinila linear; "alquinila inferior" significa um grupo alquinila compreendendo cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia, e a cadeia pode ser linear ou ramificada; exemplos não-limitantes de grupos alquinila adequados incluem
- 5 etinila, propinila, 2-butinila, 3-metilbutinila, n-pentinila, e decinila; o termo "substituído alquinila" significa que o grupo alquinila é substituída por um ou mais independentemente selecionado, e cada substituinte é independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila; arila e cicloalquila;
- 10 "amino significa um grupo -NH_2 ;
- "aralquenila" (ou arilalquenila) significa um grupo aril-alquenil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquenila) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido abaixo, e o grupo alquenila é não-substituída ou substituída como definido acima; aralquenilas
- 15 preferidas contêm um grupo alquenila; exemplos não-limitantes de grupos aralquenila adequados incluem 2-fenetenila e 2-naftiletênila;
- "aralquila" (ou arilalquila) significa um grupo aril-alquil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquila) em que a arila é não substituída ou substituído como definido abaixo e a alquila é não substituída
- 20 ou substituída como definido acima; aralquilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior; exemplos não-limitantes de grupos aralquila adequados incluem benzila, 2-fenetila e naftalenilmetila;
- "aralquilóxi" (ou arilalquilóxi) significa um grupo aralquil-O- (isto é, a ligação à porções de origem é através do oxigênio de éter) em que o grupo
- 25 aralquila é não-substituída ou substituída como previamente descrito; exemplos não-limitantes de grupos aralquilóxi adequados incluem benzilóxi e 1- ou 2-naftalenometóxi;
- "aralcoxycarbonila" significa um grupo aralquil-O-C(O)- (isto é, a ligação à porções de origem é por meio da carbonila) em que o grupo aralqui-
- 30 la é não-substituído ou substituído como previamente definido; um exemplo não-limitante de um grupo aralcoxycarbonila adequado é benziloxycarbonila;
- "aralquiltio" significa um grupo aralquil-S- (isto é, a ligação à porções de origem é através do enxofre) em que o grupo aralquila é não-

substituída ou substituída como previamente descrito; um exemplo não-limitante de um grupo aralquiltio adequado é benziltio;

"aroíla" significa um grupo aril-C(O)- (isto é, a ligação à porções de origem é por meio da carbonila) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido abaixo; exemplos não-limitantes de grupos adequados incluem benzoíla e 1- e 2-naftoíla;

"arila" (algumas vezes abreviado "ar") significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono; o grupo arila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais independentemente selecionados "substituintes de sistema de anel" (definido abaixo). Exemplos não-limitantes de grupos arila adequados incluem fenila e naftila;

"arilalquinila" significa um grupo aril-alquinil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquinila) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido acima, e o grupo alquinila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"arilaminoeteroarila" significa um grupo aril-amino-heteroarila (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo heteroarila) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido acima, o grupo amino é como definido acima (isto é, um -NH- aqui), e o grupo heteroarila é não-substituído ou substituído como definido abaixo;

"arilheteroarila" significa um grupo aril-heteroaril- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo heteroarila) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido acima, e o grupo heteroarila é não-substituído ou substituído como definido abaixo;

"arilóxi" significa um grupo aril-O- (isto é, a ligação à porções de origem é através do oxigênio de éter) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido acima; exemplos não-limitantes de grupos arilóxi adequados incluem fenóxi e naftóxi;

"ariloxicarbonila" significa um grupo aril-O-C(O)- (isto é, a ligação à porções de origem é por meio da carbonila) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como previamente definido; exemplos não-

limitantes de grupos ariloxicarbonila adequados incluem fenoxicarbonila e naftoxicarbonila;

5 "arilsulfonila" significa um grupo aril-S(O)- (isto é, a ligação à porções de origem é através da sulfonila) em que arila é não-substituída ou substituída como previamente definida;

"arilsulfonila" significa um grupo aril-S(O₂)- (isto é, a ligação à porções de origem é através da sulfonila) em que arila é não-substituída ou substituída como previamente definida;

10 "ariltio" significa um grupo aril-S- (isto é, a ligação à porções de origem é através do enxofre) em que o grupo arila é não-substituído ou substituído como previamente descrito; exemplos não-limitantes de grupos ariltio adequados incluem feniltio e naftiltio;

15 "cicloalquenila" significa um sistema de anel mono ou multicíclico não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono; anéis cicloalquenila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel; a cicloalquenila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais independentemente selecionados "substituintes de sistema de anel" (definido abaixo); exemplos
20 não-limitantes de cicloalquenas monocíclicas adequadas incluem ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, e similares; um exemplo não-limitante de uma cicloalquenila multicíclica adequada é norbornilenila;

25 "cicloalquila" significa um sistema de anel mono- ou multicíclico não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 7 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 3 a cerca de 6 átomos de carbono; a cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais independentemente selecionados "substituintes de sistema de anel" (definido abaixo); exemplos não-limitantes de cicloalquias monocíclicas adequadas incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e similares; exemplos não-limitantes de
30 cicloalquias multicíclicas adequadas incluem 1-decalina, norbornila, adamantila e similares;

"cicloalquilalquila" significa um grupo cicloalquil-alquil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquila) em que a porção ci-

cloalquila é não-substituída ou substituída como definida acima, e a porção alquila é não substituída ou substituída como definido acima;

"halo" significa grupos flúor, cloro, bromo, ou iodo; halos preferidos são flúor, cloro ou bromo, e os mais preferidos são flúor e cloro;

5 "halogênio" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo; os halogênios preferidos são flúor, cloro e bromo;

"haloalquila" significa uma alquila, como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio na alquila são substituídas por um grupo halo, como definido acima;

10 "heteroaralquenila" significa um grupo heteroaril-alquenil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquenila) em que o grupo heterorila é não-substituído ou substituído como definido abaixo, e o grupo alquenila é não-substituída ou substituída como definido acima;

"heteroaralquila" (ou heteroarilalquila) significa um grupo heteroaril-alquil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquila) em que a heteroarila é não-substituída ou substituída como definida abaixo, e o grupo alquila é não-substituído ou substituído como definido acima; heteroaralquilas preferidas compreendem um grupo alquila que é um grupo alquila inferior; exemplos não-limitantes de grupos aralquila adequados incluem piridilmetila, 2-(furan-3-il)etila e quinolin-3-ilmetila;

15

20

"heteroaralquiltio" significa um grupo heteroaralquil-S- em que o grupo heteroaralquila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"heteroarila" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 5 a cerca de 14 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos de anel é um elemento exceto carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação; heteroarilas preferidas compreendem cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel; a "heteroarila" pode ser opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados "substituintes de sistema de anel" (definido abaixo); o prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heteroarila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente, é presente como um átomo de anel; um átomo de nitrogênio de uma heteroarila pode

25

30

ser opcionalmente oxidizado para o N-óxido correspondente; exemplos não-limitantes de heteroarilas adequadas incluem piridila, pirazinila, furanila, tienila, pirimidinila, isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, furazanila, pirrolila, pirazolila, triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, pirazinila, piridazinila, quinoxalinila, ftalazinila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzofurazanila, indolila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, quinolinila, imidazolila, tienopiridila, quinazolinila, tienopirimidila, pirrolopiridila, imidazopiridila, isoquinolinila, benzoazaindolila, 1,2,4-triazinila, benzotiazolila e similares;

"heteroarilalquinila" (ou heteroaralquinila) significa um grupo heteroaril-alquinil- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo alquinila) em que o grupo heterorila é não-substituído ou substituído como definido acima, e o grupo alquinila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"heteroarilarila" (ou heteroararila) significa um grupo heteroarilaril- (isto é, a ligação à porções de origem é através do grupo arila) em que o grupo heterorila é não-substituído ou substituído como definido acima, e o grupo arila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"heteroarilheteroarilarila" significa um grupo heteroaril-heteroarila (isto é, a ligação à porções de origem é através do último grupo heteroarila) em que cada grupo heteroarila é independentemente não-substituído ou substituído como definido acima;

"heteroarilsulfinila" significa um grupo heteroaril-SO- em que o grupo heterorila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"heteroarilsulfonila" significa um grupo heteroaril-SO₂- em que o grupo heterorila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"heteroariltio" significa um grupo heteroaril-S- em que o grupo heterorila é não-substituído ou substituído como definido acima;

"heterociclenila" (ou heterocicloalquenila) significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento exceto carbono (por exemplo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomo nitrogênio, oxigênio e

- enxofre), e que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono ou ligação dupla carbono-nitrogênio; não existe nenhum átomo de oxigênio e/ou enxofre adjacente presente no sistema de anel; Anéis de heterociclenila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel; o prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heterociclenila significa que pelo menos um
- 5 átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente, está presente como um átomo de anel; a heterociclenila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados "substituintes de sistema de anel" (definido abaixo); o átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclenila pode ser opcionalmente oxidado no correspondente N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido; exemplos não-limitantes de grupos azaeterociclenila monocíclicos adequados incluem 1,2,3,4-tetraidropiridina, 1,2-diidropiridila, 1,4-diidropiridila, 1,2,3,6-tetraidropiridina, 1,4,5,6-tetraidropirimidina, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, e similares; exemplos
- 10 não-limitantes de grupos oxaeterociclenila adequados incluem 3,4-diidro-2H-pirano, diidrofuranila, fluorodiidrofuranila, e similares; um exemplo não-limitante de um grupo oxaeterociclenila multicíclico adequado é 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenila; exemplos não-limitantes de anéis tiaeterociclenila monocíclicos adequados incluem diidrotiofenila, diidrotiopiranila, e similares;
- 15 "heterocicloalquilalquila" (ou heterociclilalquila) significa um grupo heterocicloalquil-alquil- (isto é, a ligação às porções de origem é através do grupo alquila) em que o grupo heterocicloalquila (isto é, o grupo heterociclila) é não-substituída ou substituída como definido abaixo, e o grupo alquila é não-substituído ou substituído como definido acima;
- 20 "heterociclila" (ou heterocicloalquila) significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico saturado não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento exceto carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinhos ou em combinação; não existe nenhum átomo de oxigênio e/ou
- 25 enxofre adjacente presente no sistema de anel; as heterociclilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel; o prefixo aza, oxa ou tia antes do nome raiz heterociclila significa que pelo menos um átomo de ni-
- 30

trogênio, oxigênio ou enxofre respectivamente está presente como um átomo de anel; a heterociclila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados "substituintes de sistema de anel" (definido abaixo); o átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclila pode ser

5 opcionalmente oxidado no correspondente N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido; exemplos não-limitantes de anéis heterociclila monocíclicos adequados incluem piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila, tetraidrofurana, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila, e similares;

10 "hidroxialquila" significa um grupo HO-alquil- em que o grupo alquila é substituída ou não substituído como definido acima; hidroxialquilas preferidas compreendem a alquila inferior; exemplos não-limitantes de grupos hidroxialquila adequados incluem hidroximetila e 2-hidroxietila; e

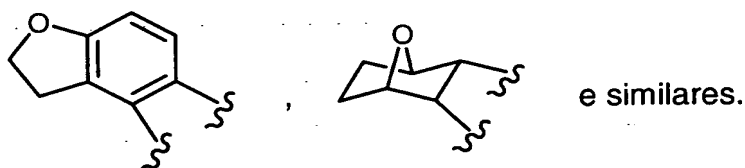
"substituinte de sistema de anel" significa um substituinte ligado a

15 um sistema de anel aromático ou não-aromático que, por exemplo, substitui um hidrogênio disponível sobre o sistema de anel; substituintes de sistema de anel são cada qual independentemente selecionados do grupo consistindo em: alquila, arila, heteroarila, aralquila, alquilarila, aralquenila, heteroaralquila, alquilheteroarila, heteroaralquenila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, acila, aroila, halo, nitro, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclinila, $R^{60}R^{65}N-$, $R^{60}R^{65}N$ -alquil-, $R^{60}R^{65}NC(O)-$ e $R^{60}R^{65}NSO_2-$, em que R^{60}

20 e R^{65} são cada qual independentemente selecionados do grupo consistindo em: hidrogênio, alquila, arila, e aralquila; "Substituinte de sistema de anel" também significa um anel cíclico de 3 a 7 átomos de anel, em que 1-2 átomos de anel podem ser heteroátomos, ligados a um anel arila, heteroarila, heterociclila ou heterociclenila simultaneamente substituindo dois átomos de

25 hidrogênio de anel em um referido anel arila, heteroarila, heterociclila ou heterociclenila; exemplos não-limitantes incluem:

30



Linhas traçadas dentro de um anel significa que a ligação indicada pode ser ligada a qualquer dos átomos de carbono de anel substituíveis.

Qualquer carbono ou heteroátomo com valências insatisfeitas no texto, esquemas, exemplos, fórmulas estruturais, e qualquer Tabela inclusa
 5 é assumida ter o átomo ou átomos de hidrogênio para satisfazer as valências.

Um ou mais compostos da invenção podem também existir como, ou opcionalmente convertido em, um solvato. Preparação de solvatos é geralmente conhecida. Desse modo, por exemplo, M. Caira e outros, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) descreve a preparação dos solvatos do antifúngico fluconazol em acetato de etila bem como de água. Preparações similares de solvatos, hemissolvatos, hidratos e similares são descritas por E. C. van Tonder e outros, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artigo 12 (2004); e A. L. Bingham e outros, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Um processo,
 15 não-limitante, típico envolve dissolver o composto inventivo em quantidades desejadas do solvente desejado (orgânico ou água ou misturas destes) em uma temperatura maior do que a ambiente, e resfriar a solução em uma taxa suficiente para formar cristais que são então isolados por métodos padrão. Técnicas analíticas tal como, por exemplo espectroscopia I. R., mostram a
 20 presença do solvente (ou água) nos cristais como um solvato (ou hidrato).

O termo "composição farmacêutica" destina-se também a abranger tanto a composição de volume quanto as unidades de dosagem individual compreendidas de mais do que um (por exemplo, dois) agentes farmacologicamente ativos tal como, por exemplo, um composto da presente invenção e um agente adicional selecionado das listas dos agentes adicionais descritos aqui, juntamente com quaisquer dos excipientes farmacologicamente inativos. A composição de volume e cada unidade de dosagem individual pode conter quantidades fixas dos anteriormente mencionados "mais do que
 25 uns agentes farmacologicamente ativos". A composição de volume é material

que ainda não formou-se em unidades de dosagem individual. Uma unidade de dosagem ilustrativa é uma unidade de dosagem oral tal como comprimidos, cápsulas, pílulas e similares. Similarmente, os métodos aqui descritos de tratar um paciente administrando uma composição farmacêutica da presente invenção é também destinada a abranger a administração da composição de volume anteriormente referida e unidades de dosagem individuais.

Pró-fármacos dos compostos da invenção são também contemplados aqui. O termo "pró-fármaco", como aqui empregado, denota um composto que é um precursor de fármaco que, na administração a um indivíduo, passa por conversão química por processos metabólicos ou químicos para produzir um composto de fórmula 1.0 ou um sal e/ou solvato deste. Uma descrição de pró-fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 da Série A.C.S. Symposium, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, ambos os quais são incorporados aqui por referência a eles.

Por exemplo, se um composto de fórmula 1.0, ou um sal farmacêuticamente aceitável, hidrato ou solvato do composto, contém um grupo funcional de ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo de ácido com um grupo tal como, por exemplo, (C₁-C₈)alquila, (C₂-C₁₂)alcanoilóxi-metila, 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoilóxi)etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxi-carbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquila (tal como β-dimetilaminoetila), carbamoil-(C₁-C₂)alquila, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C₂-C₃)alquila, e similares.

Similarmente, se um composto de fórmula 1.0 contém um grupo de álcool funcional, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição do

átomo de hidrogênio do grupo de álcool com um grupo tal como, por exemplo, (C₁-C₆)alcanoiloximetila, 1-((C₁-C₆)alcanoil-óxi)etila, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoilóxi)etila, (C₁-C₆)alcoxicarboniloximetila, N-(C₁-C₆)alcoxicarbonilaminometila, succinóila, (C₁-C₆)alcanoíla, α-amino(C₁-C₄)alcanila, arilacila e α-aminoacila, ou α-aminoacil-α-aminoacila, onde cada grupo α-aminoacila é independentemente selecionado de L-aminoácidos de ocorrência natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquila)₂ ou glicosila (o radical que resulta da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacetal de um carboidrato), e similares.

Se um composto de fórmula 1.0 incorpora um grupo funcional de amina, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo tal como, por exemplo, R⁷⁰-carbonila, R⁷⁰O-carbonila, NR⁷⁰R⁷⁵-carbonila onde R⁷⁰ e R⁷⁵ são cada independentemente (C₁-C₁₀)alquila, (C₃-C₇) cicloalquila, benzila, ou R⁷⁰-carbonila é uma α-aminoacila natural ou α-aminoacila natural, —C(OH)C(O)OY⁸⁰ em que Y⁸⁰ é H, (C₁-C₆)alquila ou benzila, —C(OY⁸²)Y⁸⁴ em que Y⁸² é (C₁-C₄)alquila e Y⁸⁴ é (C₁-C₆)alquila, carbóxi (C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₄)alquila ou mono-N- ou di-N,N-(C₁-C₆)alquilaminoalquila, —C(Y⁸⁶)Y⁸⁸ em que Y⁸⁶ é H ou metila e Y⁸⁸ é mono-N— ou di-N,N-(C₁-C₆)alquilamino morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila, e similares.

Esta invenção também inclui os compostos desta invenção em forma isolada e purificada.

As formas polimórficas dos compostos de fórmula 1.0, e dos sais, solvatos e pró-fármacos dos compostos de fórmula 1.0, são destinadas a serem incluídas na presente invenção.

Certos compostos da invenção podem existir em diferentes formas isoméricas (por exemplo, enantiômeros, diastereoisômeros, atropisômeros). A invenção contempla todos os tais isômeros tanto em forma pura quanto em mistura, incluindo misturas racêmicas. As formas enol são também incluídas.

Todos os estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros óticos e similares) dos presentes compostos (incluindo aqueles dos sais, solvatos e pró-fármacos dos compostos bem como os sais e solva-

tos dos pró-fármacos), tal como aqueles que podem existir devido a carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros, e formas diastereoméricas, são contemplados dentro do escopo desta invenção. Estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isômeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros, ou outros estereoisômeros selecionados. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R como definido pelas

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

Recomendações de *IUPAC* 1974. O uso dos termos "sal", "solvato" "pró-fármaco" e similares, destina-se a igualmente aplicar ao sal, solvato e pró-fármaco de enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, racematos ou pró-fármacos dos compostos inventivos.

Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base em suas diferenças físico-químicas por métodos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica, tal como, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracional. Enantiômeros podem ser separados convertendo-se a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral tal como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, hidrolizando) os diastereômeros individuais nos correspondentes enantiômeros puros. Além disso, alguns dos compostos de fórmula (I) podem ser atropisômeros (por exemplo, biarilas substituídas) e são considerados como técnica desta invenção. Os enantiômeros podem também ser separados pelo uso de coluna de HPLC quiral.

Os compostos de fórmula 1.0 formam sais que incluem-se no escopo desta invenção. Referência a um composto de fórmula 1.0 incluso é entendida incluir referência a sais destes, a menos que de outro modo indicado. O termo "sal(is)", como aqui empregado, denota sais acídicos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto de fórmula 1.0 contém tanto uma porção básica, tal como, porém não limi-

tada a uma piridina ou imidazol, quanto uma porção ácida, tal como, porém não limitada a um ácido carboxílico, "zwitterions" ("sais internos") podem ser formados e são incluídos no termo "sal(is)" como aqui usado. Farmaceuticamente aceitáveis (isto é, sais fisiologicamente aceitáveis, não-tóxicos) são os preferidos. Os sais dos compostos da fórmula 1.0 podem ser formados, por exemplo, reagindo um composto de fórmula 1.0 com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um em que o sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização. Ácidos (e bases) que são geralmente considerados adequados para a formação de sais farmaceuticamente úteis de compostos farmacêuticos básicos (ou ácidos) são descritos, por exemplo, por S. Berge e outros, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; e Anderson e outros, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nova Iorque; em *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); e P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Sals: Properties, Selection, e Use*, (2002) Int'l. Union of Pure e Applied Chemistry, pp. 330-331. Estas descrições são incorporadas aqui por referência a elas.

Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoeptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos, bromidratos, iodidratos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, sulfatos de metila, 2-naftalenossulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonates (tal como aqueles mencionados aqui), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos,) undecanoatos, e similares.

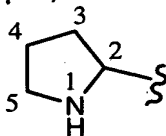
Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tal como sais de sódio, lítio, e potássio, sais de metal alcalino-

terroso tal como sais de cálcio e magnésio, sais de alumínio, sais de zinco, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal como benza-
 5 tinas, dietilamina, dicicloexilaminas, hidrabaminas (formadas com N,N-bis(deidroabietil)etilenodiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilcicloexil-amina, colina, trometami-
 10 na, e sais com aminoácidos tal como arginina, lisina e similares. Grupos contendo nitrogênio básicos podem ser químicamente ligados com agentes tal como haletos de alquila inferior (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila), haletos de arquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila), e outros.

Todos os tais sais ácido e base destinam-se a ser sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do escopo da invenção e todos os sais de ácido
 15 e base são considerados equivalentes às formas livres dos correspondentes compostos para os propósitos da invenção.

Compostos de fórmula 1.0, e sais, solvatos e pró-fármacos destes, podem existir em suas formas tautoméricas (por exemplo, como um éter de amida ou imino). Todas as tais formas tautoméricas são contemplada
 20 aqui como técnica da presente invenção.

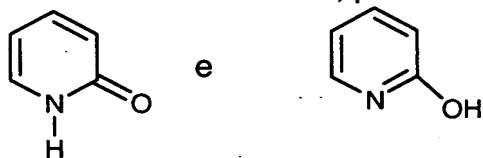
Em sistemas de anel contendo heteroátomo desta invenção, não existe nenhum grupo hidroxila nos átomos de carbono adjacente a um N, O ou S, e não existe nenhum grupo N ou S no carbono adjacente a outro heteroátomo. Desse modo, por exemplo, no anel:



25 não existe nenhum -OH ligado diretamente a carbonos marcados 2 e 5.

Os compostos de fórmula 1.0 podem existir em diferentes formas tautoméricas, e todas as tais formas são abrangidas no escopo da invenção. Além disso, por exemplo, todas as formas de ceto-enol e imina-enamina dos
 30 compostos são incluídas na invenção.

As formas tautoméricas tais como, por exemplo, as porções:



são consideradas equivalente em certas modalidades desta invenção.

O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios no átomo designado são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado sob as circunstâncias existentes não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis. Por "composto estável" ou "estrutura estável" entende-se um composto que é suficientemente forte para sobreviver ao isolamento em um grau útil de pureza de uma mistura reacional, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

O termo "opcionalmente substituído" significa substituição opcional com os grupos especificados, radicais ou porções.

O termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico e um referido composto após ser isolado de um processo sintético ou fonte natural ou combinação destes. Desse modo, o termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para o composto refere-se ao estado físico de um referido composto após ser obtido de um processo ou processos de purificação descritos aqui ou bem-conhecidos pelo técnico versado, em suficiente pureza a ser caracterizável por técnicas analíticas padrão descritas aqui ou bem-conhecidas pelo técnico versado.

Quando um grupo funcional em um composto é denominado "protegido", isto significa que o grupo é em forma modificada para excluir reações colaterais indesejadas no sítio protegido quando o composto é submetido a uma reação. Grupos de proteção adequados serão reconhecidos por aqueles versados na técnica, bem como por referência aos livros didáticos padrão tais como, por exemplo, T. W. Greene e outros, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nova Iorque.

Quando qualquer variável (por exemplo, arila, heterociclo, R³ etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer porção ou em qualquer composto de fórmula 1.0, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência.

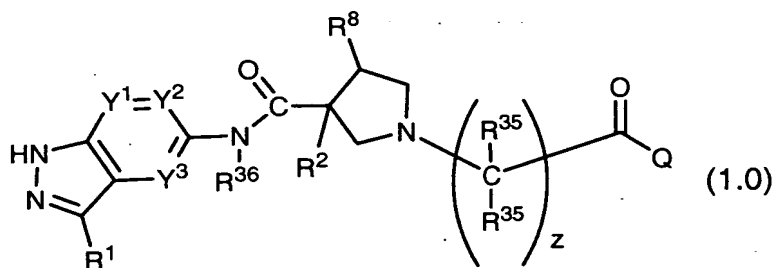
5 Como aqui usado, o termo "composição" destina-se a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

10 A presente invenção também abrange compostos da presente invenção isotopicamente rotulados que são idênticos àqueles mencionados aqui, porém para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado em estado natural.

15 Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, e ³⁶Cl, respectivamente.

20 Certos compostos isotopicamente rotulados de fórmula 1.0 (por exemplo, aqueles rotulados com ³H e ¹⁴C) são úteis em ensaios de distribuição de composto e/ou tecido de substrato. Isótopos tritiados (isto é, ³H) e carbono-14 (isto é, ¹⁴C) são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tal como deutério (isto é, ²H) pode fornecer certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica (por exemplo, aumentada em meia-vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzida) e portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente rotulados compostos de fórmula 1.0 podem geralmente ser preparados seguindo procedimentos análogos àqueles descritos nos Esquemas abaixo, substituindo um reagente isotopicamente rotulado apropriado para um
30 reagente não-isotopicamente rotulado.

Esta invenção fornece compostos de fórmula 1.0:



ou os sais farmacologicamente aceitáveis destes, em que:

Y^1 , Y^2 , e Y^3 são cada qual independentemente selecionados do

grupo

consistindo

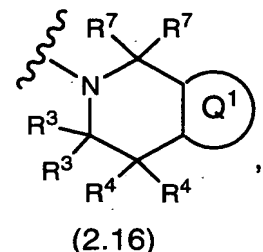
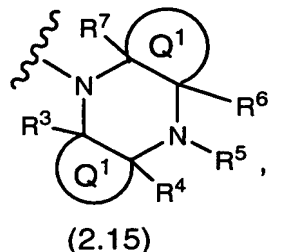
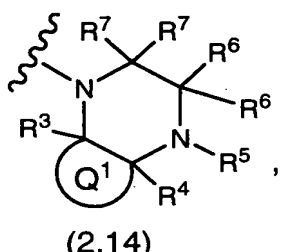
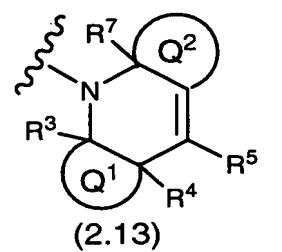
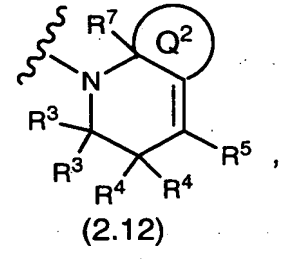
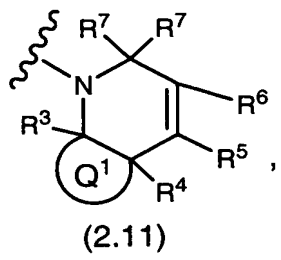
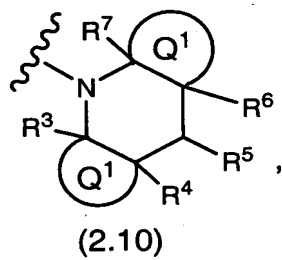
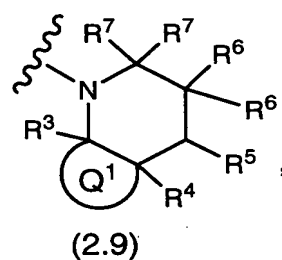
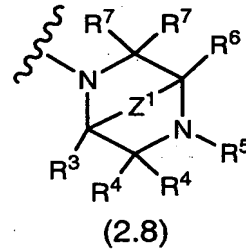
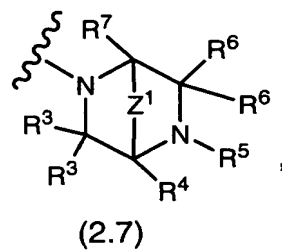
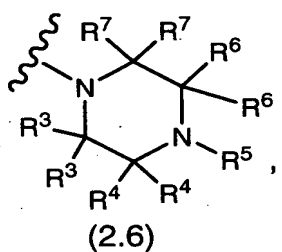
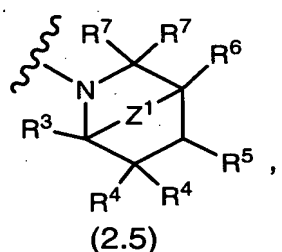
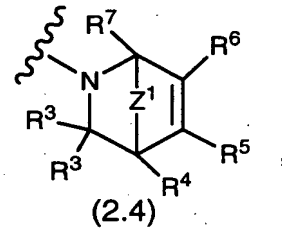
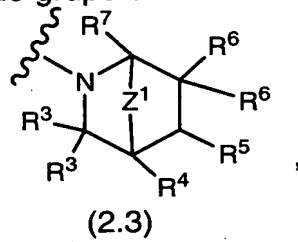
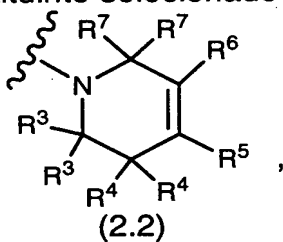
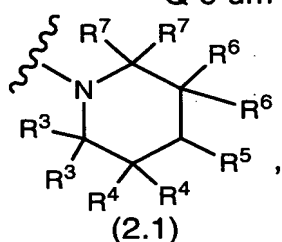
em:

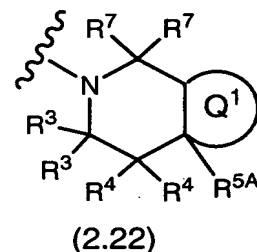
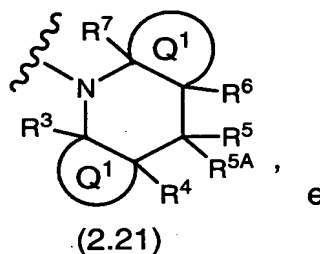
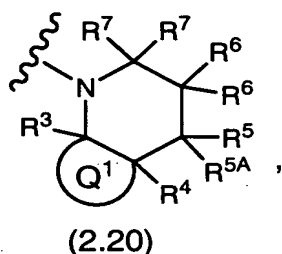
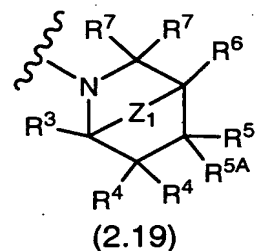
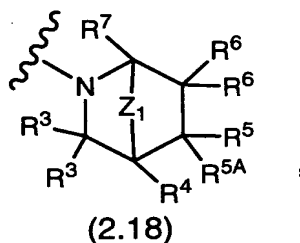
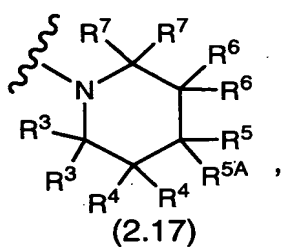
$-\text{CH}=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$ e $-\text{CR}^9=\text{}$ (preferivelmente Y^1 , Y^2 , e Y^3 são cada $-\text{CH}=\text{}$);

5

z é 1 a 3 (isto é, 1, 2 ou 3, e preferivelmente 1);

Q é um substituinte selecionado do grupo consistindo em:





Cada Q^1 representa a anel independentemente selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, e heteroarila substituída, em que o referido substituído são anéis substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: as porções R^{10} ; contanto que quando Q^1 é arila, heteroarila, arila substituída ou heteroarila substituída então os átomos de carbono na junção do anel (isto é, os dois átomos de carbono comuns aos anéis fundidos) não são substituídos;

Q^2 representa um anel selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, e heterocicloalquila substituída, em que os referidos anéis substituídos são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: as porções R^{10} ;

Z^1 representa $-(C(R^{24})_2)_w-$ em que cada R^{24} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, por exemplo metila) e F, e em que w é 1, 2 ou 3, e geralmente w é 1 ou 2, e geralmente w é 1, e em que em um exemplo cada R^{24} é H, e em outro exemplo w é 1, e em outro exemplo cada R^{24} é H e w é 1, preferivelmente w é 1 e cada R^{24} é H (isto é, preferivelmente Z^1 é $-\text{CH}_2-$);

Z^2 é selecionado do grupo consistindo em: $-N(R^{44})-$, $-O-$ e $-C(R^{46})_2-$ (por exemplo, Z^2 é $-NH-$, $-O-$ ou $-CH_2-$);

m é 1 a 6;

n é 1 a 6;

5 p é 0 a 6;

t é 0, 1, ou 2;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em:

(1) $-CN$,

(2) $-NO_2$,

10 (3) $-OR^{10}$,

(4) $-SR^{10}$,

(5) $-N(R^{10})_2$,

(6) R^{10} ,

(7) $-C(O)R^{10}$ (em um exemplo R^{10} é um anel heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em outro exemplo R^{10} é um anel heterocicloalquila anel de 4 a 6 membros compreendendo um átomo de nitrogênio, e em outro exemplo R^{10} é um anel heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo um átomo de nitrogênio em que o referido anel é ligado à porção carbonila ($-C(O)-$) através do nitrogênio de anel),

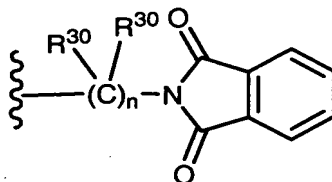
20 (8) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-R^{10}$ (por exemplo, $-(CH_2)_n-NH-C(O)-R^{10}$, por exemplo em que n é 1), em que em um exemplo n é 1, cada R^{30} é H, R^{32} é H, e R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila (por exemplo, ciclopropila) e alquila (por exemplo, metila e i-propila), e em que em outro exemplo n é 1, cada R^{30} é H, R^{32} é H, e R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: metila, i-propila e ciclopropila,

25 (9) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-S(O)_t-R^{10}$ (por exemplo, $-(CH_2)_n-NH-S(O)_t-R^{10}$, por exemplo em que n é 1 e t é 2) em que em um exemplo n é 1, cada R^{30} é H, R^{32} é H, t é 2, e R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila (por exemplo, ciclopropila) e alquila (por exemplo, metila e i-propila), e em que em outro exemplo n é 1, cada R^{30} é H, R^{32} é H, t é 2, R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: metila, i-propila e ciclopropila, e em que em outro exemplo n é 1, cada R^{30} é H, R^{32} é H, t é 2, e R^{10} é metila,

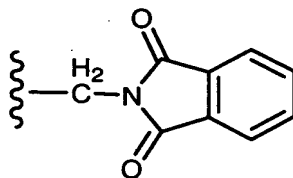
30 (10) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-N(R^{32})-R^{10}$ (por exemplo, $-(CH_2)_n-NH-$

$C(O)-NH-R^{10}$, por exemplo em que n é 1) em que em um exemplo n é 1, cada R^{30} é H, cada R^{32} é H, e R^{10} é alquila (por exemplo, metila e i-propila), e em que em outro exemplo n é 1, cada R^{30} é H, cada R^{32} é H, e R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: metila e i-propila,

5 (11)



em que em um exemplo n é 1 e cada R^{30} é H, isto é, a porção da fórmula:



(12) $-CF_3$,

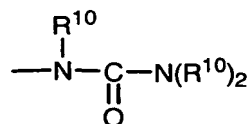
(13) $-C(O)OR^{10}$ em que em um exemplo R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, metila e isopropila) e ciclopropila (por exemplo, ciclopropila), e em que em outro exemplo R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, e em que em outro exemplo R^{10} é selecionados do grupo consistindo em: H e metila,

(14) $-(C(R^{30})_2)_n R^{13}$ (por exemplo, $-(CH_2)_n R^{13}$) em que em um exemplo n é 1, cada R^{30} é H, e R^{13} é selecionado do grupo consistindo em: -OH e $-N(R^{10})_2$, em que cada R^{10} é independentemente selecionado, e em que em outro exemplo n é 1, cada R^{30} é H, e R^{13} é selecionado do grupo consistindo em: -OH e $-N(R^{10})_2$, e cada R^{10} é H (isto é, R^{13} é -OH ou $-NH_2$),

(15) alquenila (por exemplo, $-CH=CHCH_3$),

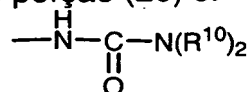
(16) $-NR^{32}-C(O)-R^{14}$ (por exemplo, $-NH-C(O)-R^{14}$) em que em um exemplo R^{32} é H e R^{14} é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila (por exemplo, ciclopropila), alquila (por exemplo, metila e propila), arila (por exemplo, fenila), amino (isto é, $-NH_2$), e heteroarila (por exemplo, piridila, tal como, por exemplo 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, pirazolila e imidazolila), e em que em outro exemplo R^{32} é H e R^{14} é selecionado do grupo consistindo em: ciclopropila, metila, propila, fenila, e amino,

(17)



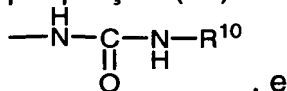
em que cada R^{10} é independentemente selecionado, por exemplo:

(a) em um exemplo porção (20) é:

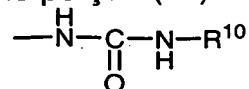


em que cada R^{10} é independentemente selecionado,

(b) em outro exemplo porção (20) é:

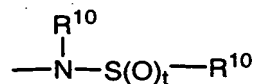


(c) em outro exemplo porção (20) é:



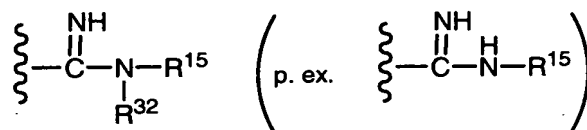
em que R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: arila (por exemplo, fenila) e alquila (por exemplo, etila, e preferivelmente R^{10} é fenila ou etila,

(18)



em que cada R^{10} é independentemente selecionado, e em que em um exemplo cada R^{10} é independentemente selecionados e t é 2, e em que em outro exemplo porção (18) é $\text{---NH-S(O)}_t\text{---R}^{10}$, e em que em outro exemplo porção (18) é $\text{---NH-S(O)}_t\text{---R}^{10}$ em que t é 2, e em que em outro exemplo porção (18) é $\text{---NH-S(O)}_t\text{---R}^{10}$. t é 2, e R^{10} é alquila (por exemplo, metila),

(19)



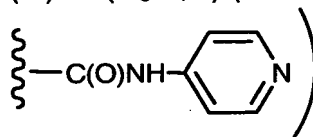
(também escritos como $\text{---C(NH)N(R}^{15}\text{)R}^{32}$ e $\text{---C(NH)NH(R}^{15}\text{)}$, respectivamente), em que em um exemplo R^{15} é ---OH , e em outro exemplo R^{32} é H e R^{15} é ---OH ,

(20) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_p-OR^{10}$ (por exemplo, $-C(O)-NH-(CH_2)_p-OR^{10}$, e, por exemplo, $-C(O)-NH-(CH_2)_p-OR^{10}$ em que p é 2) em que:

- (a) em um exemplo p é 2,
- (b) em outro exemplo R^{32} é H,
- 5 (c) em outro exemplo R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, metila),
- (d) em outro exemplo R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, metila), e R^{32} é H,
- (e) em outro exemplo R^{10} é selecionado do grupo consistindo em:
- 10 H e alquila (por exemplo, metila), R^{32} é H, an p é 2,
- (f) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, e R^{10} é alquila,
- (g) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, e R^{10} é metila,
- (h) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, p é 2 e R^{10} é alquila,

e

- 15 (i) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, p é 2 e R^{10} é metila,
- (21) $-C(O)N(R^{10})_2$ em que cada R^{10} é independentemente selecionado, e preferivelmente cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: (a) H, (b) alquila (por exemplo, metila, butila, e i-propila),
- (c) heteroarila (por exemplo, piridila), (d) arila (por exemplo, fenila), e (e) cicloalquila (por exemplo, ciclopropila), em que por exemplo, cada R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: H, metila, butila, i-propila, piridila, fenila e
- 20 ciclopropila, em que, por exemplo, a referida $-C(O)N(R^{10})_2$ porção é selecionado do grupo consistindo em: $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH)(CH_3)_2$ (isto é, $-C(O)NH(i-propila)$), $-C(O)NH(C_4H_9)$, $-C(O)NH(C_6H_5)$ (isto é, $-C(O)NH(fenil)$), $-C(O)NH(C_3H_5)$ (isto é, $-C(O)NH(ciclopropila)$, e $-C(O)NH(C_5H_4N)$ (isto é, $-C(O)NH(piridila)$, tal como
- 25



- (22) $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$ (por exemplo, $-C(O)-NH-C(R^{18})_3$) em que cada R^{18} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: R^{10} e $-C(O)OR^{19}$, e R^{19} é selecionado do grupo consistindo em: alquila (por exemplo, metila) e arilalquila substituída (por exemplo, $-CH_2C_6H_4OH$ (isto é, hidro-
- 30

xibenzila) tal como, por exemplo, $-p\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (isto é, $p\text{-OHbenzila}$), e em que:

(a) em um exemplo R^{18} e R^{19} são como definido acima com a condição de que pelo menos um substituinte R^{18} é diferente de H (por exemplo, em um exemplo um R^{18} é H e os restantes dois grupos R^{18} são diferentes de H, e em outro exemplo dois R^{18} os substituintes são H e o substituinte R^{18} restante é diferente de H),

(b) em outro exemplo R^{18} é selecionado do grupo consistindo em: H, arila (por exemplo, fenila), arila substituída (por exemplo, substituída fenila, tal como, por exemplo halofenil-, tal como, por exemplo, fluorfenila (por exemplo, $o\text{-F-fenil}$)), e $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$,

(c) em outro exemplo R^{18} é selecionado do grupo consistindo em: H, fenila, fluorfenila (por exemplo, $o\text{-F-fenil}$), $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (isto é, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{OHbenzila})$, tal como, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(p\text{-OHbenzila})$),

(d) em outro exemplo R^{18} é selecionado do grupo consistindo em: H, arila (por exemplo, fenila), arila substituída (por exemplo, substituída fenila, tal como, por exemplo halofenil-, tal como, por exemplo, fluorfenila (por exemplo, $o\text{-F-fenil}$)), e $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, contanto que pelo menos um substituinte R^{18} é diferente de H (por exemplo, em um exemplo um R^{18} é H e os dois grupos R^{18} restantes são diferentes de H, e em outro exemplo dois substituinte R^{18} são H e o substituinte R^{18} restante é diferente de H),

(e) em outro exemplo R^{18} é selecionado do grupo consistindo em: H, fenila, fluorfenila (por exemplo, $o\text{-F-fenil}$), $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (isto é, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{OHbenzila})$, tal como, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(p\text{-OHbenzil})$), contanto que pelo menos um substituinte R^{18} é diferente de H (por exemplo, em um exemplo um R^{18} é H e os dois grupos R^{18} restantes são diferentes de H, e em outro exemplo dois R^{18} os substituintes são H e o substituinte R^{18} restante é diferente de H),

(f) em outro exemplo R^{32} é H, e cada R^{18} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: R^{10} e $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, e R^{19} é selecionado do grupo consistindo em: alquila (por exemplo, metila) e arilalquila substituída (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (isto é, hidroxibenzil) tal como, por exemplo, -

p-CH₂C₆H₄OH (isto é, p-OHbenzila),

(g) em outro exemplo R³² é H e R¹⁸ e R¹⁹ são como definido no parágrafo (a),

5 (h) em outro exemplo R³² é H e R¹⁸ e R¹⁹ são como definido no parágrafo (b),

(i) em outro exemplo R³² é H e R¹⁸ e R¹⁹ são como definido no parágrafo (c),

(j) em outro exemplo R³² é H e R¹⁸ e R¹⁹ são como definido no parágrafo (d),

10 (k) em outro exemplo R³² é H e R¹⁸ e R¹⁹ são como definido no parágrafo (e), e

(l) em outro exemplo R³² é H e R¹⁸ e R¹⁹ são como definido no parágrafo (f),

15 (23) -C(O)-NR³²-(C(R³⁰)₂)_n-C(O)-N(R¹⁰)₂ (por exemplo, -C(O)-NH-(CH₂)_n-C(O)-NH₂), e em que:

em um exemplo R³² é H,

em outro exemplo cada R³⁰ é H,

em outro exemplo n é 1,

em outro exemplo n é 1 e R³² é H,

20 em outro exemplo cada R¹⁰ é H,

em outro exemplo R³² é H e cada R³⁰ é H,

em outro exemplo R³² é H, cada R³⁰ é H e n é 1,

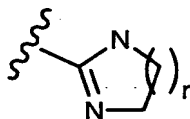
em outro exemplo R³² é H, cada R³⁰ é H, n é 1, e cada R¹⁰ é H,

em outro exemplo R³² é H, n é 1, cada R³⁰ é independentemente

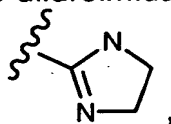
25 selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, e cada R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, e

em outro exemplo R³² é H, n é 1, e cada R³⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, metila, etila e i-propila (ou cada R³⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e i-propila, ou um R³⁰ é i-propila e o outro R³⁰ é H), e cada R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H metila, etila e i-propila (ou cada R¹⁰ é H),

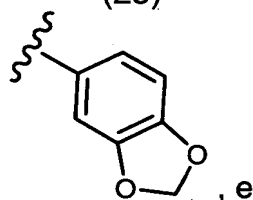
30 (24) heterocicloalquenila, tal como, por exemplo:



em que r é 1 a 3, e em que em um exemplo r é 1, isto é, em um exemplo a heterocicloalquenila é diidroimidazolila, tal como, por exemplo:



(25)



, e

(26) arilalquenil- (aralquenil-), por exemplo, aril(C_2 a C_6)alquenil-, tal como por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenila;

5 R^2 é selecionado do grupo consistindo em:

(1) H,

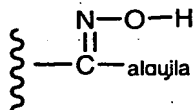
(2) $-\text{CN}$,

(3) halo (por exemplo, F),

10 (4) alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila, etila e propila),

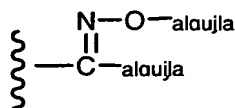
(5) alquila substituída (por exemplo, C_1 a C_6 substituída alquila, tal como, por exemplo, metila substituída e etila substituída) em que o referido alquila substituída é substituída com 1 a 3 substituintes (por exemplo, 1 substituinte) selecionados do grupo consistindo em: (a) $-\text{OH}$; (b) $-\text{O}$ -alquila (por exemplo, $-\text{O}-(C_1-C_3\text{alquila})$), (c) $-\text{O}$ -alquila (por exemplo, $-\text{O}-(C_1-C_3\text{alquila})$) substituída com 1 a 3 átomos F (exemplos da referida porção $-\text{O}$ -alquila substituída incluem, porém não estão limitados a, $-\text{OCHF}_2$ e $-\text{OCF}_3$), e (d) $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ em que cada R^{40} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: (i) H, (ii) C_1-C_3 alquila (por exemplo, metila), (iii) $-\text{CF}_3$, e (e) halo (por exemplo, F, Cl, e Br, e também por exemplo F, exemplos de um grupo alquila halo-substituída incluem, porém não estão limitados a, $-\text{CHF}_2$) (exemplos dos referidos grupos alquila substituída descritos em (5) incluem porém não estão limitados a $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$),

- (6) alquinila (por exemplo, etinila),
 (7) alquenila (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$),
 (8) $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^{11}$,
 (9) $-\text{N}(\text{R}^{26})_2$,
 5 (10) $-\text{OR}^{23}$ (por exemplo, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ e $-\text{O-fenila}$),
 (11) $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ em que em um exemplo R^{26} é H ou C_1 a C_6 alquila (por exemplo, metila) e R^{42} é alquila (por exemplo, metila), e em outro exemplo $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ é $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 (12) cicloalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquila, tal como, por
 10 exemplo, ciclopropila e cicloexila),
 (13) cicloalquilalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquil- $(\text{C}_1$ a $\text{C}_3)$ alquil-, tal como, por exemplo, ciclopropil- CH_2 - e cicloexil- CH_2 -),
 (14) $\begin{array}{c} \text{---}(\text{C}(\text{R}^{30})_2)_n\text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{Z}^2 \left(\text{p.ex., } \begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{Z}^2 \text{ tal como} \right.$
 $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{Z}^2 \end{array}$
 (15) $-\text{O}-(\text{alquila substituída})$ em que a referida alquila substituída
 é substituída com 1 a 3 átomos F (exemplos de a referida $-\text{O}-(\text{alquila substituída})$ porção incluem, porém não estão limitados a, $-\text{OCHF}_2$ e $-\text{OCF}_3$),
 15 (16) $-\text{S}(\text{O})_t\text{-alquila}$, tal como, por exemplo, (a) $-\text{S-alquila}$ (isto é, t é 0) tal como, por exemplo, $-\text{S-CH}_3$, e (b) $-\text{S}(\text{O})_2\text{-alquila}$ (isto é, t é 2) tal como, por exemplo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 (17) $-\text{C}(\text{O})\text{-alquila}$ (por exemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$),
 20 (18)



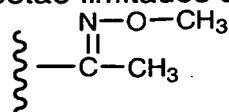
em que metila é um exemplo de uma referida porção alquila,

(19)

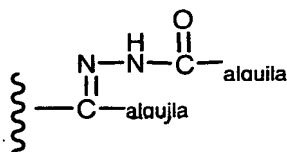


em que cada alquila é independentemente selecionada, exemplos

desta porção incluem, porém não estão limitados a:

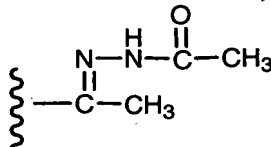


(20)

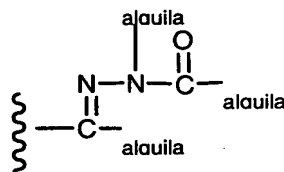


que cada alquila é independentemente selecionada, exemplos

5 desta porção incluem, porém não estão limitados a,



(21)



em que cada alquila é independentemente selecionada,

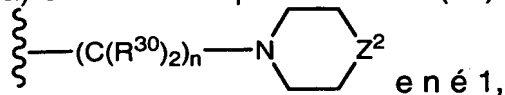
(22) $-\text{N}(\text{R}^{48})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{48}$ em que cada R^{48} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila), e em que exemplos desta porção incluem, porém não estão limitados a, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{H}$, e $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{H}$; e

(23) $-\text{C}(\text{O})-\text{alquila}$, tal como, por exemplo, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquila})$, tal como, por exemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; e

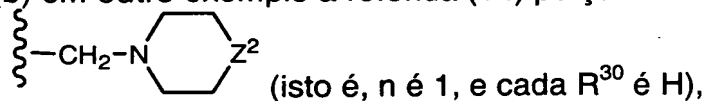
em que:

15

(a) em um exemplo a referida (14) porção é



(b) em outro exemplo a referida (14) porção é



(c) em outro exemplo Z^2 é $-\text{NH}-$ em (a),

(d) em outro exemplo Z^2 é $-\text{NH}-$ em (b),

- (e) em outro exemplo Z^2 é $-O-$ em (a),
 (f) em outro exemplo Z^2 é $-O-$ em (b),
 (g) em outro exemplo Z^2 é $-CH_2-$ em (a),
 (h) em outro exemplo Z^2 é $-CH_2-$ em (b),
 5 (i) em outro exemplo R^2 é $-(CH_2)_mR^{11}$ e m é 1,
 (j) em outro exemplo R^2 é $-N(R^{26})_2$,
 (k) em outro exemplo R^2 é $-N(R^{26})_2$, e cada R^{26} é H (isto é, R^2 é $-NH_2$),
 (l) em outro exemplo R^2 é $-OR^{23}$, e
 10 (m) em outro exemplo R^2 é $-OH$ (isto é, R^{23} é H);
 cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:
- (1) H,
 - (2) alquenila (por exemplo, $-CH_2CH=CH_2$),
 - 15 (3) alquenila substituída,
 - (4) alquila,
 - (5) alquila substituída,
 - (6) cicloalquila,
 - (7) cicloalquila substituída,
 - 20 (8) cicloalquilalquil-,
 - (9) cicloalquilalquil-substituída,
 - (10) heterocicloalquila,
 - (11) heterocicloalquila substituída,
 - (12) heterocicloalquilalquil-,
 - 25 (13) heterocicloalquilalquil-substituído,
 - (14) $-C(O)R^{10}$ em que em um exemplo R^{10} é selecionado do grupo consistindo em: alquila (por exemplo, C_1 a C_6 , por exemplo, metila),
 - (15) arilheteroaril- (por exemplo, feniltiadiazolil-),
 - (16) arilheteroaril- substituído (por exemplo, feniltiadiazolil-) substi-
 - 30 tuído
 - (17) heteroarilaril-, tal como, por exemplo, pirimidinilfenil-, pirazinilfenil-, piridinilfenil- (isto é, piridilfenil-), furanilfenil-, tienilfenil-, e tiazolilfenil-,
 - (18) heteroarilaril- substituído, tal como, por exemplo, pirimidinil-

fenil-substituído, pirazinilfenil- substituído, piridinilfenil- substituído (isto é, piridilfenil- substituído), furanilfenil- substituído, tienilfenil- substituído, tiazolil- fenil- substituído, e pirimidinilfenila substituído,

(19) arila (por exemplo, fenila),

5 (20) arila substituída (por exemplo, fenila substituída),

(21) heteroarila (por exemplo, tiazolila, tienila, piridila, e pirimidini-
la),

(22) heteroarila substituída (por exemplo, tiazolila substituída, piri-
dila substituída e pirimidinila substituída), exemplos de grupos heteroarila
10 substituída incluem, por exemplo bromotiazolil-, bromopirimidinil-, fluoropiri-
midinil-, e etenilpirimidinil-,

(23) heteroarilheteroaril- (por exemplo, pirimidinilpiridil-, e pirimidi-
niltiazolil-),

(24) heteroarilheteroaril- substituída (por exemplo, pirimidinil- piri-
15 dil- substituída),

(25) arilaminoheteroaril- (por exemplo, fenil-NH-oxadiazolil-),

(26) arilaminoheteroaril-substituído (por exemplo, fenil-NH-
oxadiazolil- substituído),

(27) arilalquinil- (por exemplo, aril(C₂ a C₄)alquinila tal como, por
20 exemplo feniletinil-),

(28) arilalquinil- substituída (por exemplo, aril(C₂ a C₄)alquinil-
substituído, tal como, por exemplo, - substituído feniletinil),

(29) heteroarilalquinil- (por exemplo, heteroaril(C₂ a C₄)alquinil-, tal
como, por exemplo, pirimidiniletinil-),

25 (30) heteroarilalquinil- substituído (por exemplo, heteroaril(C₂ a
C₄)alquinil-substituído, tal como, por exemplo pirimidiniletinil- substituído),

em que os referidos R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ substituídos (7), (9), (11),
(13), (16), (18), (20), (22), (24), (26), (28) e (30) são substituídos com 1 a 3
substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: -

30 NH₂, alquila (por exemplo, C₁ a C₆ alquila, por exemplo, metila, etila, e i-
propila), alquenila (por exemplo, C₂ a C₆ alquenila, tal como, por exemplo -
CH=CH₂), halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em outro exemplo F), -C(O)-NH-
R²⁸ (por exemplo, -C(O)-NH-CH₃), -C(O)OR²⁸ (por exemplo, -C(O)OC₂H₅), e

-C(O)R²⁸ (por exemplo, -C(O)CH₃),

em que os referidos grupos R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ substituídos (3) e (5) são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: -NH₂, halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em outro exemplo F), -C(O)-NH-R²⁸ (por exemplo, -C(O)-NH-CH₃), -C(O)OR²⁸ (por exemplo, -C(O)OC₂H₅), e -C(O)R²⁸ (por exemplo, -C(O)CH₃), e

em que:

em um exemplo a referida heteroarilarila substituída (porção (18) acima) é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: -NH₂, alquila (por exemplo, C₁ a C₆ alquila, por exemplo, metila), halo (por exemplo, F, Cl e Br, tal como, por exemplo F),

em outro exemplo a referida arila substituída (porção (20) acima) é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo (por exemplo, F, Cl e Br), -C(O)-NH-R²⁸ (por exemplo, -C(O)-NH-CH₃), -C(O)OR²⁸ (por exemplo, -C(O)O-C₂H₅), e -C(O)R²⁸ (por exemplo, -C(O)CH₃), e

em outro exemplo a referida heteroarila substituída (porção (22) acima) é substituída com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em: halo (por exemplo, Br, F, e Cl), alquenila (por exemplo, C₂ a C₆ alquenila, tal como, por exemplo, -CH=CH₂);

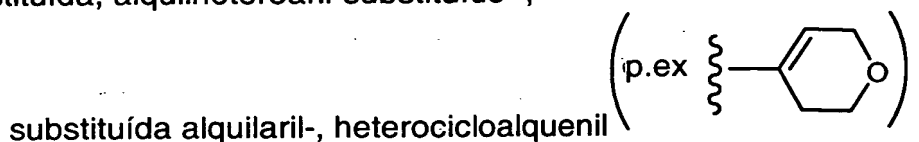
R^{5A} é selecionado do grupo consistindo em: halo (por exemplo, F, Cl, e Br, e em outro exemplo F), -OH, e -O-alquila (tal como, por exemplo, -O-(C₁ a C₆ alquila), Além disso, por exemplo, -O-(C₁ a C₃ alquila), também por exemplo, -O-(C₁ a C₂ alquila), e em um exemplo -O-CH₃);

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em: H, -OH, -N(R¹⁰)₂ (por exemplo, -NH₂), -NR¹⁰C(O)R¹² (por exemplo, -NHC(O)CH₃), e alquila (por exemplo, metila);

cada R⁹ é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, -CN, -NO₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, e R¹⁰;

cada R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquila substituída, arila substituída, arilalquila substituída, hetero-

arila substituída, heteroarila alquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalquilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila substituída, alquilheteroaril-substituído -,



5 e heterocicloalquenila substituída, e em que:

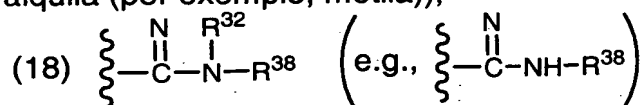
referida alquila substituída R^{10} é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{26}$, halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em outro exemplo F), $-C(O)-NH-R^{26}$ (por exemplo, $-C(O)-NH-CH_3$, isto é, R^{26} é alquila, tal como metila), $-C(O)OR^{26}$ (por exemplo, $-C(O)OC_2H_5$, isto é, R^{26} é alquila, tal como etila), e $-C(O)R^{26}$ (por exemplo, $-C(O)CH_3$, isto é, R^{26} é alquila, tal como metila), e

referida arila substituída R^{10} , arilalquila substituída, heteroarila substituída, heteroarilalquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalquilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila substituída, alquilheteroaril-substituído e alquilaril- substituída são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) $-CN$, (4) $-OH$, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila) substituída com 1 a 3 átomos de halo independentemente selecionados (por exemplo, F, Cl e Br), exemplos da alquila substituída incluem, porém não estão limitados a, $-CF_3$, $-CHF_2$ e $-CH_2F$, (8) $-C(O)R^{38}$ (por exemplo, R^{38} é H ou alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila ou etila), por exemplo, R^{38} é alquila (por exemplo, metila), desse modo, um exemplo de $-C(O)R^{38}$ é $-C(O)CH_3$), (9) alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, por exemplo, metila, etila, e i-propila), (10) alquenila (por exemplo, C_2 a C_6 alquenila, tal como, por exemplo $-CH=CH_2$), (11) halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em outro exemplo F), (12) $-C(O)-NH-R^{26}$ (por exemplo, $-C(O)-NH-CH_3$), (13) $-C(O)OR^{38}$ (por exemplo, R^{38} é H ou alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila ou etila), por exemplo, R^{38} é alquila (por exemplo, metila ou etila), desse modo, por exemplo, $-C(O)OR^{38}$ é $-C(O)OC_2H_5$),

(14) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{38})_2$ (por exemplo, $-C(O)-NH-(CH_2)_n-N(R^{38})_2$)
(em que (a) em um exemplo R^{32} é H, (b) em outro exemplo cada R^{30} é H, (c) em outro exemplo n é 2, (d) em outro exemplo cada R^{38} é independentemente selecionado, (e) em outro exemplo cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, metila), (f) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, e cada R^{38} é independentemente selecionado, (g) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, e cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, metila),

10 (15) $-S(O)_tR^{38}$ (em que em um exemplo t é 2, e em outro exemplo R^{38} é alquila (por exemplo, metila), e em outro exemplo t é 2 e R^{38} é alquila (por exemplo, metila)),

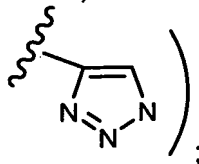
(16) $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$ (por exemplo, $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$) (em que um exemplo R^{32} é H, em outro exemplo R^{38} é alquila (por exemplo, propila), e em outro exemplo R^{32} é H e R^{38} é alquila (por exemplo, propila)), (17) $-NR^{32}-C(O)-R^{38}$ (por exemplo, $-NH-C(O)-R^{38}$) (em que em um exemplo R^{32} é H, em outro exemplo R^{38} é alquila (por exemplo, metila), e em outro exemplo R^{32} é H e R^{38} é alquila (por exemplo, metila)),



(em que em um exemplo R^{32} é H, em outro exemplo R^{38} é H, e em outro exemplo R^{32} é H e R^{38} é H), (19) $-NHR^{20}$ (por exemplo, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$), e (20) cicloalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquila, tal como, por exemplo, ciclopropila);

R^{11} é selecionado do grupo consistindo em: F, -OH, -CN, -OR¹⁰, -NHNR¹R¹⁰.

25 -SR¹⁰ e heteroarila (por exemplo, triazolila, tal como, por exemplo,



R¹² é selecionado do grupo consistindo em: alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila e heterocicloalquilalqui-

la;

R^{14} é selecionado do grupo consistindo em: alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquilalquil-, heterocicloalquila, alquilheterocicloalquila, heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- e alquilaril-;

5 R^{15} é selecionado do grupo consistindo em: H, -OH, alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquilalquil-, heterocicloalquila e heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- e alquilaril-;

R^{20} representa alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila ou etila);

10 R^{23} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila e i-propila), arila (por exemplo, fenila), cicloalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquila, tal como, por exemplo, ciclopropila e cicloexila), e cicloalquilalquil- (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquilalquil-, tal como $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, tal como $-(CH_2)_n$ -(C_3 a C_6)cicloalquila, em que cada H de cada porção $-(CH_2)_n$ - pode independentemente ser substituído com um grupo alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila), e em que em um exemplo n é 1 e a porção CH_2 - não é substituída, isto é, $-CH_2$ -cicloalquila, tal como, $-CH_2$ -ciclopropila, é um exemplo de a referida porção cicloalquilalquil-);

20 cada R^{26} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila e etila);

R^{28} é alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila ou etila);

25 cada R^{30} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila, etila e i-propila), e F, e em que em um exemplo cada R^{30} é H;

30 cada R^{32} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila, etila e propila), e em que cada R^{32} é geralmente H;

cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e C_1 a C_6 alquila (por exemplo, metila, etila, i-propila, e propila), e em que em um exemplo ambos os substituintes R^{35} são grupos alquila iguais ou

diferentes (por exemplo, tanto os grupos R^{35} são iguais ao grupo alquila, tal como metila), e em outro exemplo um R^{35} grupo é H e o outro R^{35} grupo é alquila, tal como metila), e em outro exemplo cada R^{35} é preferivelmente H;

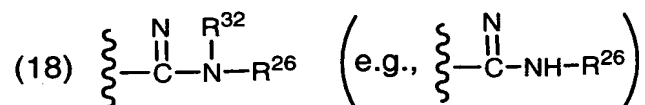
R^{36} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila, etila e propila), e -O-alquila (por exemplo, -O-(C_1 a C_6) alquila, tal como, por exemplo, -O-(C_1 a C_2) alquila, tal como, por exemplo, -OCH₃), e preferivelmente R^{36} é selecionado do grupo consistindo em H e metila, e mais preferivelmente R^{36} é H;

cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquila substituída, arila substituída, arilalquila substituída, heteroarila substituída, heteroaril alquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalquilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila substituída, alquilheteroaril- substituído e alquilaril- substituído, e em que:

a referida R^{38} alquila substituída é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: -NH₂, -NO₂, -CN, -OR²⁶, halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em outro exemplo F), -C(O)-NH-R²⁸ (por exemplo, -C(O)-NH-CH₃), -C(O)OR²⁸ (por exemplo, -C(O)OC₂H₅), e -C(O)R²⁸ (por exemplo, -C(O)CH₃), e

referido R^{38} arila substituída, arilalquila substituída, heteroarila substituída, heteroarila alquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalquilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila substituída, alquilheteroaril- substituído e alquilaril- substituído são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: (1) -NH₂, (2) -NO₂, (3) -CN, (4) -OH, (5) -OR²⁰, (6) -OCF₃, (7) -CF₃, (8) -C(O)R²⁶ (por exemplo, R²⁶ é H ou C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila ou etila, por exemplo, R²⁶ é alquila (por exemplo, metila), desse modo, um exemplo de -C(O)R²⁶ é -C(O)CH₃), (9) alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, por exemplo, metila, etila, e i-propila), (10) alquenila (por exemplo, C_2 a C_6 alquenila, tal como, por exemplo -CH=CH₂), (11) halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em outro exemplo F), (12) -C(O)-NH-R²⁶ (por exemplo, -C(O)-NH-CH₃), (13) -C(O)OR²⁶ (por

exemplo, R^{26} é H ou por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, metila ou etila, por exemplo, R^{26} é alquila (por exemplo, metila ou etila), desse modo, por exemplo, $-C(O)OR^{26}$ é $-C(O)OC_2H_5$), (14) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{26})_2$ (por exemplo, $-C(O)-NH-(CH_2)_n-N(R^{26})_2$) (em que (a) em um exemplo R^{32} é H, (b) em outro exemplo cada R^{30} é H, (c) em outro exemplo n é 2, (d) em outro exemplo cada R^{26} é independentemente selecionado, (e) em outro exemplo cada R^{26} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila), (f) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, e cada R^{26} é independentemente selecionado, (g) em outro exemplo R^{32} é H, cada R^{30} é H, e cada R^{26} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila), (15) $-S(O)_tR^{26}$ (em que em um exemplo t é 2, e em outro exemplo R^{26} é metila, e em outro exemplo t é 2 e R^{26} é metila), (16) $-C(O)N(R^{32})(R^{26})$ (em que em um exemplo R^{32} é H, em outro exemplo R^{26} é alquila (por exemplo, propila), e em outro exemplo R^{32} é H e R^{26} é alquila (por exemplo, propila)), (17) $-NR^{32}C(O)R^{26}$ (por exemplo, $-NHC(O)R^{26}$) (em que em um exemplo R^{32} é H, em outro exemplo R^{26} é alquila (por exemplo, metila), e em outro exemplo R^{32} é H e R^{26} é alquila (por exemplo, metila)),



(em que em um exemplo R^{32} é H, em outro exemplo R^{26} é H, e em outro exemplo R^{32} é H e R^{26} é H); e (19) $-NHR^{20}$;

R^{42} é selecionado do grupo consistindo em: alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo $-CH_3$), arila (por exemplo, fenila), heteroarila (por exemplo, tiazolila e piridila), e cicloalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquila, tal como, por exemplo, ciclopropila);

R^{44} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, C_1 a C_3 alquila, tal como, por exemplo, metila, etila e i-propila), cicloalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquila, tal como, por exemplo, ciclopropila e cicloexila), e cicloalquilalquila (por exemplo, $(C_3$ a $C_6)$ cicloalquil(C_1 a C_6)alquila, tal como, por exemplo, $(C_3$ a $C_6)$ cicloalquil(C_1 a C_3)alquila, tal como, por exemplo, $(C_3$ a $C_6)$ cicloalquil-

metil-, tal como, por exemplo, ciclopropil-metil- e cicloexil-metil-), e em um exemplo, R^{44} é H; e

Cada R^{46} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo, C_1 a C_3 alquila, tal como, por exemplo, metila, etila e i-propila), cicloalquila (por exemplo, C_3 a C_6 cicloalquila, tal como, por exemplo, ciclopropila e cicloexila), e cicloalquilalquila (por exemplo, (C_3 a C_6)cicloalquil(C_1 a C_6)alquila, tal como, por exemplo, (C_3 a C_6)cicloalquil(C_1 a C_3)alquila, tal como, por exemplo, (C_3 a C_6)cicloalquil-metil-, tal como, por exemplo, ciclopropil-metil- e cicloexil-metil-), e em um exemplo, cada R^{46} é H.

Quando R^1 é a um grupo cicloalquila (isto é, R^1 é R^{10} em que R^{10} é cicloalquila), exemplos do referido grupo cicloalquila incluem, porém não estão limitados a, ciclopropila e ciclobutila.

Quando R^1 é um grupo heterocicloalquila (isto é, R^1 é R^{10} em que R^{10} é heterocicloalquila), exemplos do referido grupo heterocicloalquila incluem, porém não estão limitados a, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila e piperazinila.

Quando R^1 é um grupo heteroarila (isto é, R^1 é R^{10} e R^{10} é heteroarila), exemplos de um referido grupo heteroarila incluem, porém não estão limitados a,

- (a) heteroarila não substituída ,
 - (b) heteroarila substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-C(O)R^{38}$ (por exemplo, R^{38} é alquila tal como metila) , $-NHR^{20}$ (por exemplo, $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por exemplo, $-OCH_3$), cicloalquila (por exemplo, ciclopropila) e halo (por exemplo, Cl),
 - (c) heteroarila selecionadas do grupo consistindo em: pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, tiazolila, piridila, piridil N-O, e pirimidinila,
 - (d) heteroarila selecionados do grupo consistindo em: pirrolila, pirazolil, imidazolila, furanila, tienila, tiazolila, piridila, piridil N-O, e pirimidinila,
- em que a referida heteroarila é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-C(O)R^{38}$ (por exemplo, R^{38} é alquila tal como metila) , $-NHR^{20}$ (por exemplo, $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por exemplo, $-OCH_3$), cicloalquila (por exemplo, ciclopropila)

la) e halo (por exemplo, Cl), e

- (e) heteroarila selecionados do grupo consistindo em: tienila substituída com $-C(O)R^{38}$ (tal como, por exemplo, tienila substituída com $-C(O)CH_3$), tiazolila substituída com $-NHR^{20}$ tal como, por exemplo (tiazolila substituída com $-NHCH_3$), piridila substituída com halo (tal como, por exemplo, piridila substituída com $-Cl$), piridila substituída com $-OR^{20}$ (tal como, por exemplo, piridila substituída com metila), e pirimidinila substituída com $-OR^{20}$ (tal como, por exemplo, pirimidinila substituída com $-OCH_3$).

Quando R^1 é um grupo heteroarilalquila (isto é, R^1 é R^{10} e R^{10} é heteroarilalquila), exemplos do referido grupo heteroarilalquila incluem, porém não estão limitados a,

(a) heteroarilalquil- não substituído

(b) heteroarilalquil- substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-C(O)R^{38}$ (por exemplo, R^{38} é alquila tal como metila), $-NHR^{20}$ (por exemplo, $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por exemplo, $-OCH_3$), e halo (por exemplo, Cl),

(c) heteroarilalquil- selecionado do grupo consistindo em: pirrolilalquil- (por exemplo, pirrolil CH_2 -), pirazolilalquil- (por exemplo, pirazolil CH_2 -), imidazolilalquil- (por exemplo, imidazolil- CH_2 -), furanilalquil- (por exemplo, furanil CH_2 -), tienilalquil- (por exemplo, tienil CH_2 -), tiazolilalquil- (por exemplo, tiazolil CH_2 -), piridilalquil- (por exemplo, piridil CH_2 -), piridil N-O alquil- (por exemplo, piridil(N-O) CH_2 -), e pirimidinilalquil- (por exemplo, pirimidinil CH_2 -),

(d) heteroarilalquil- selecionados do grupo consistindo em: pirrolilalquil- (por exemplo, pirrolil CH_2 -), pirazolilalquil- (por exemplo, pirazolil CH_2 -), imidazolilalquil- (por exemplo, imidazolil CH_2 -), furanilalquil- (por exemplo, furanil CH_2 -), tienilalquil- (por exemplo, tienil CH_2 -), tiazolilalquil- (por exemplo, tiazolil CH_2 -), piridilalquil- (por exemplo, piridil CH_2 -), piridil N-O alquil- (por exemplo, piridil(N-O) CH_2 -), e pirimidinilalquil- (por exemplo, pirimidinil CH_2 -), em que a referida heteroarila é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-C(O)R^{38}$ (por exemplo, R^{38} é alquila tal como metila), $-NHR^{20}$ (por exemplo, $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por exemplo, $-OCH_3$), e halo (por exemplo, Cl), e

(e) heteroarilalquil- selecionados do grupo consistindo em: tieni-

lalquil- substituído com um grupo $-C(O)R^{20}$ (tal como, por exemplo, tienil-
 CH_2 - substituído com $-C(O)CH_3$), tiazolilalquil- substituída com $-NHR^{20}$ tal
 como, por exemplo (tiazolil CH_2 - substituído com $-NHCH_3$), piridilalquil- subs-
 tituído com halo (tal como, por exemplo, piridil CH_2 - substituída com $-Cl$),
 5 piridilalquil- substituído com $-OR^{20}$ (tal como, por exemplo, piridil CH_2 - substi-
 tuído com metila), e pirimidinilalquil- substituído com $-OR^{20}$ (tal como, por
 exemplo, pirimidinil CH_2 - substituído com $-OCH_3$).

Quando R^1 é um grupo arila (isto é, R^1 é R^{10} e R^{10} é arila), exem-
 plos de um referido grupo arila incluem, porém não estão limitados a, fenila
 10 e naftila, e preferivelmente fenila.

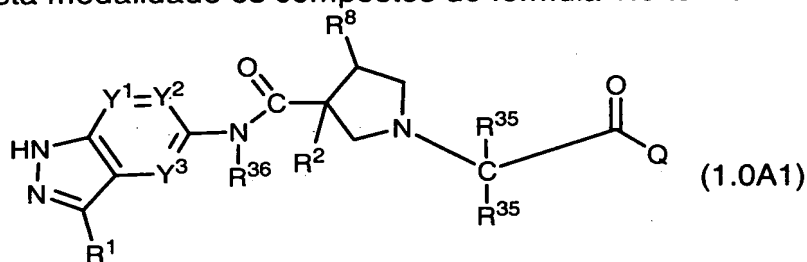
Quando R^1 é um grupo arilalquila (isto é, R^1 é R^{10} e R^{10} é arilalqui-
 la), exemplos de um referido grupo arilalquila incluem, porém não estão limi-
 tados a, $-(C(R^{30})_2)_n$ fenila (por exemplo, $-(CH_2)_n$ fenil), em que em um exemplo
 o referido arilalquil- é $-(C(R^{30})_2)_n$ fenila onde ela é 1, e em outro exemplo o
 15 referido arilalquil- é $-(CH_2)_n$ fenila em que n é 1 (isto é, o referido arilalquil- é
 benzila).

Quando R^1 é um grupo arilalquila substituído (isto é, R^1 é R^{10} e
 R^{10} é a arilalquila substituída), exemplos de o grupo referido arilalquila subs-
 tituído incluem, porém não estão limitados a, $-(C(R^{30})_2)_n$ substituído fenila
 20 (por exemplo, $-(CH_2)_n$ fenila substituída), em que em um exemplo o referido
 arilalquil substituída - é $-(C(R^{30})_2)_n$ fenila substituída em que n é 1, e em outro
 exemplo o referido arilalquil substituído - é $-(CH_2)_n$ fenila substituída em que
 n é 1 (isto é, a referida arilalquil- substituído é benzil substituído), em que a
 porção arila da referida arilalquila substituída é substituída com 1 a 3 substi-
 25 tuíntes independentemente selecionados do grupo consistindo em: halo (por
 exemplo, F, Cl e Br), $-CF_3$, e $-OR^{20}$ (por exemplo, $-OCH_3$).

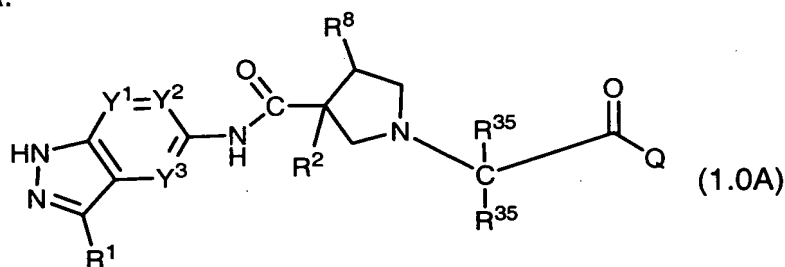
Aqueles versados na técnica apreciarão que quando Q^1 for arila,
 arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída os dois átomos de
 carbono comuns aos dois anéis fundidos não são substituídos. Desse modo,
 30 não existe nenhum grupo R^3 e nenhum R^4 em 2.9 quando Q^1 for arila, arila
 substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum grupo
 R^3 e nenhum R^4 em 2.10 quando Q^1 fundido às posições R^3 e R^4 for arila,
 arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum

grupo R^6 e nenhum R^7 em 2.10 quando Q^1 fundido às posições R^6 e R^7 for arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum grupo R^3 e nenhum R^4 em 2.11 quando Q^1 fundido às posições R^3 e R^4 for arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum grupo R^3 e nenhum R^4 em 2.13 quando Q^1 fundido às posições R^3 e R^4 for arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum grupo R^3 e nenhum R^4 em 2,14 quando Q^1 fundido às posições R^3 e R^4 for arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum grupo R^3 e nenhum R^4 em 2.15 quando Q^1 fundido às posições R^3 e R^4 for arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Não existe nenhum grupo R^6 e nenhum R^7 em 2.15 quando Q^1 fundido às posições R^3 e R^4 for arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída.

Em uma modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é 1. Desse modo, nesta modalidade os compostos de fórmula 1.0 têm a fórmula 1.0A1:



Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é 1 e R^{36} é H. Desse modo, nesta modalidade os compostos de fórmula 1.0 têm a fórmula 1.0A:



Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, Z é 1 e R^{36} é $-OCH_3$.

Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é 1, e cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, metila, etila, i-propila e propila (por exemplo, um R^{35} é H e o outro é metila, ou

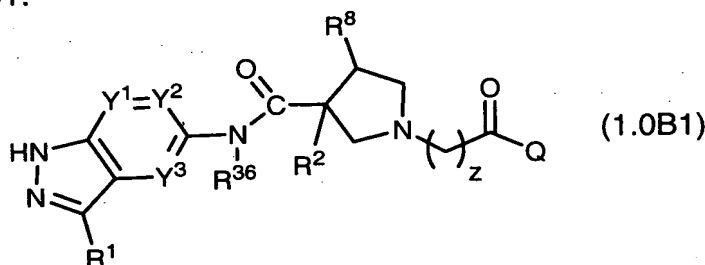
ambos os substituintes R^{35} são metila, ou preferivelmente ambos os substituintes R^{35} são H).

Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é 1, cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, metila, etila, i-propila e propila (por exemplo, um R^{35} é H e o outro é metila, ou ambos os substituintes R^{35} são metila, ou preferivelmente ambos os substituintes R^{35} são H), e R^{36} é selecionado do grupo consistindo em: H, metila, etila e propila.

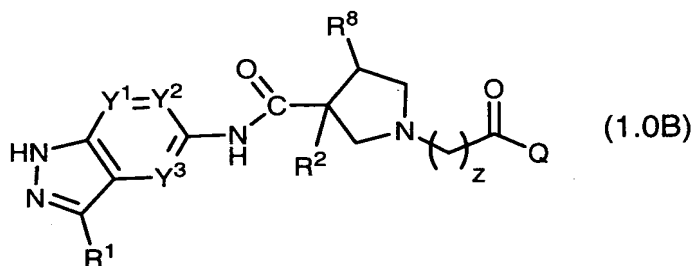
Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é 1, cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, metila, etila, i-propila e propila (por exemplo, um R^{35} é H e o outro é metila, ou ambos os substituintes R^{35} são metila, ou preferivelmente ambos os substituintes R^{35} são H), e R^{36} é selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é 1, cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, metila, etila, i-propila e propila (por exemplo, um R^{35} é H e o outro é metila, ou ambos os substituintes R^{35} são metila, ou preferivelmente ambos os substituintes R^{35} são H), e R^{36} é: H.

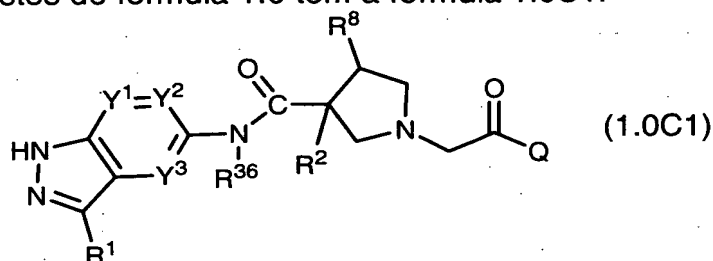
Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, cada R^{35} é H. Desse modo, nesta modalidade os compostos de fórmula 1.0 têm a fórmula 1.0B1:



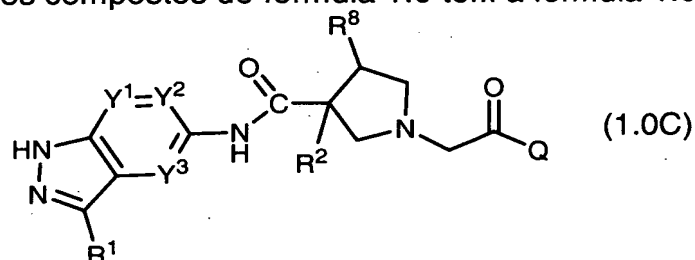
Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, cada R^{35} é H e R^{36} é H. Desse modo, nesta modalidade os compostos de fórmula 1.0 têm a fórmula 1.0B:



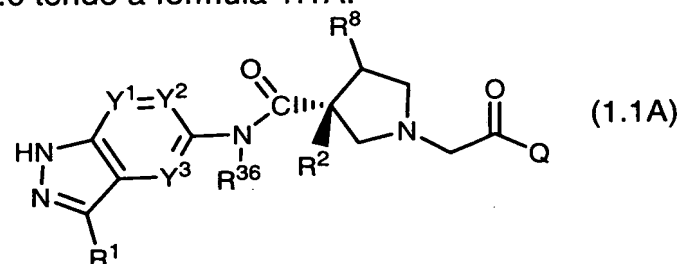
Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é preferivelmente 1 e cada R³⁵ é preferivelmente H. Desse modo, nesta modalidade os compostos de fórmula 1.0 têm a fórmula 1.0C1:



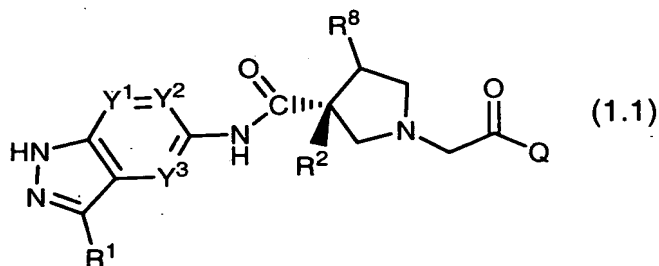
- 5 Em outra modalidade dos compostos de fórmula 1.0, z é preferivelmente 1, cada R³⁵ é preferivelmente H, e R³⁶ é H. Desse modo, preferivelmente os compostos de fórmula 1.0 têm a fórmula 1.0C:



Outra modalidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmula 1.0 tendo a fórmula 1.1A:



- 10 Outra modalidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmula 1.0 tendo a fórmula 1.1:

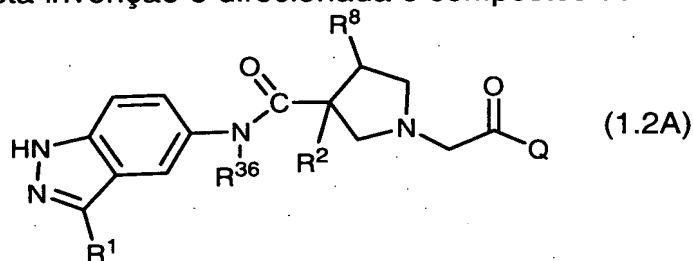


em que todos os substituintes são como definido para a fórmula

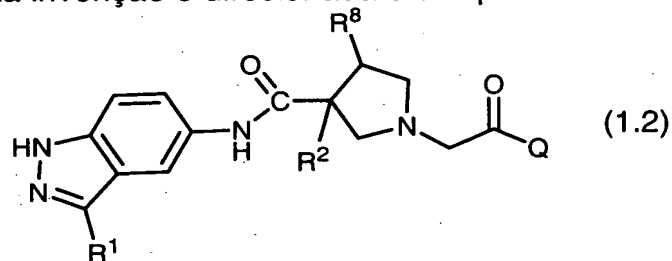
1.0.

Outra modalidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmulas 1.0 e 1.1A em que Y^1 , Y^2 , e Y^3 são $-CH=$. Desse modo, uma moda-

5 lidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmula 1.2A:



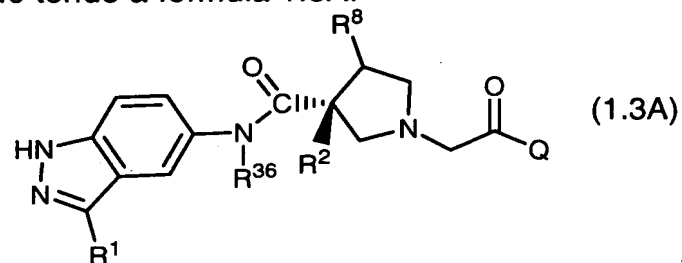
Outra modalidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmulas 1.0 e 1.1 em que Y^1 , Y^2 , e Y^3 são $-CH=$. Desse modo, uma modalidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmula 1.2:



em que todos os substituintes são como definido para a fórmula

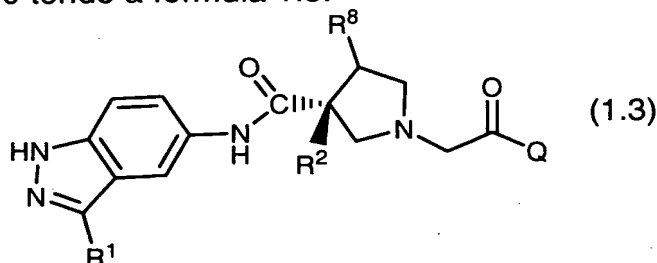
10 1.0.

Outra modalidade desta invenção é direcionada o compostos de fórmula 1.0 tendo a fórmula 1.3A:



Outra modalidade desta invenção é direcionada o compostos de

fórmula 1.0 tendo a fórmula 1.3:



em que todos os substituintes são como definido para a fórmula 1.0.

5 Exemplos de Q incluem, porém não estão limitados a: porções 2.1, 2.2, 2.3., 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.14, ou 2.15 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

10 Exemplos de Q também incluem, porém não estão limitados a: porções 2.1, 2.2, 2.3., 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.14, ou 2.15 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

15 Exemplos de Q também incluem, porém não estão limitados a: porções 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 e 2.21 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Exemplos de Q também incluem, porém não estão limitados a: porções 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 e 2.21 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

20 Exemplos de Q incluem, porém não estão limitados a: porções 2.12, 2.13, ou 2.16 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Exemplos de Q também incluem, porém não estão limitados a: porções 2.12, 2.13, ou 2.16 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

25 Exemplos de Q incluem, porém não estão limitados a: porção 2.22 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Exemplos de Q também incluem, porém não estão limitados a:

porção 2.22 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

Desse modo, em um exemplo de Q, Q é porção 2.1 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

5 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.1 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.1 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

10 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.2 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.2 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

15 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.2 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

20 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

25 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.4 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.4 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.4 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

30 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.5 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.5 em que cada R^3 , R^4 , R^6 ,

e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.5 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.6 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.6 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.7 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.7 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.7 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.8 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.8 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.8 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.9 ou 2.10 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.9 ou 2.10 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.9 ou 2.10 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.11 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.11 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.11 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

5 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.12 ou 2.13 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.12 ou 2.13 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e
10 metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.12 ou 2.13 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.14 ou 2.15 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:
15 H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.14 ou 2.15 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.14 ou 2.15 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.
20

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.16 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.17 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila
25 (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.17 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.17 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

30 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.18 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.18 em que cada R^3 , R^4 , R^6 ,

e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.18 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

5 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.19 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.19 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

10 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.19 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.20 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

15 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.20 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.20 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

20 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.21 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.21 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

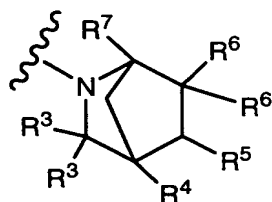
Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.21 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

25 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.22 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, tal como, por exemplo metila).

Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.22 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

30 Em outro exemplo de Q, Q é porção 2.22 em que cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

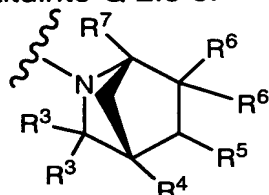
Outro exemplo do substituinte Q 2.3 é:



(2.3A)

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

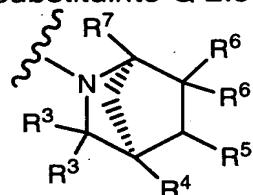
Outro exemplo do substituinte Q 2.3 é:



(2.3B)

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Outro exemplo do substituinte Q 2.3 é:

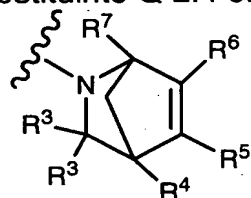


(2.3C)

5

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

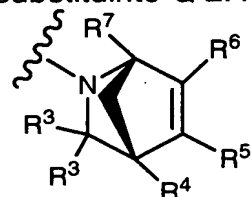
Um exemplo do substituinte Q 2.4 é:



(2.4A)

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

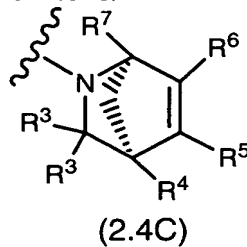
Outro exemplo do substituinte Q 2.4 é:



(2.4B)

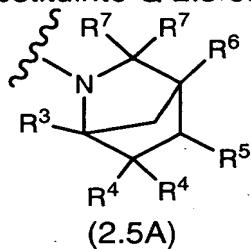
(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Outro exemplo do substituinte Q 2.4 é:



(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

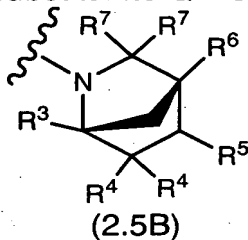
Um exemplo do substituinte Q 2.5 é:



(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

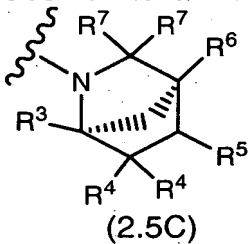
5

Outro exemplo do substituinte Q 2.5 é:



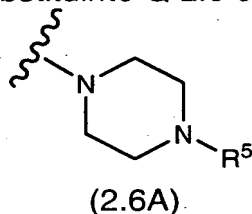
(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Outro exemplo do substituinte Q 2.5 é:



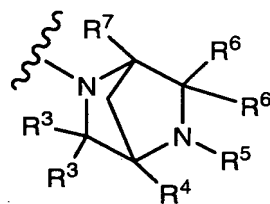
(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Um exemplo do substituinte Q 2.6 é:



10

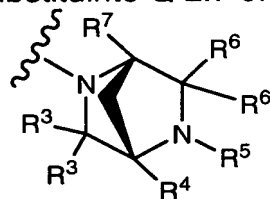
Um exemplo do substituinte Q 2.7 é:



(2.7A)

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

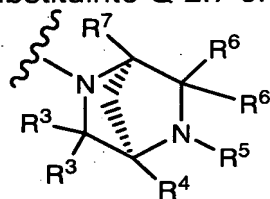
Um exemplo do substituinte Q 2.7 é:



(2.7B)

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Um exemplo do substituinte Q 2.7 é:

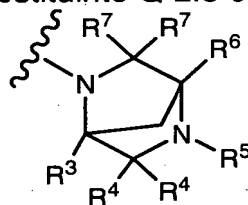


(2.7C)

5

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

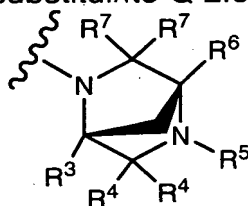
Um exemplo do substituinte Q 2.8 é:



(2.8A)

(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

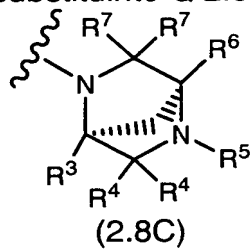
Outro exemplo do substituinte Q 2.8 é:



(2.8B)

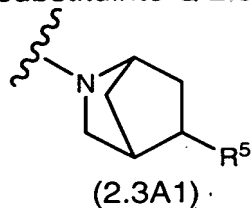
(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Outro exemplo do substituinte Q 2.8 é:

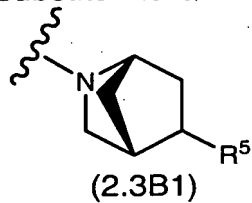


(isto é, cada R^{24} é H e w é 1).

Outro exemplo do substituinte Q 2.3 é:

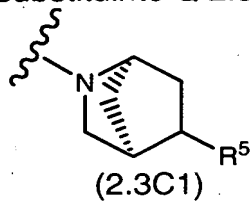


Outro exemplo do substituinte Q 2.3 é:

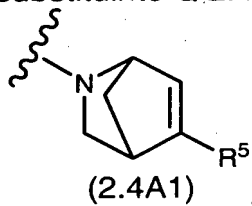


5

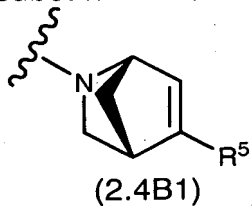
Outro exemplo do substituinte Q 2.3 é:



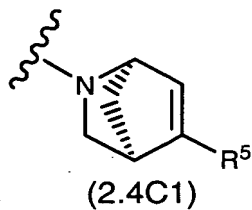
Outro exemplo do substituinte Q 2.4 é:



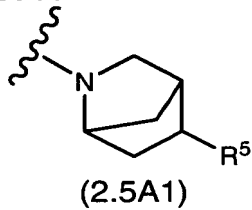
Outro exemplo do substituinte Q 2.4 é:



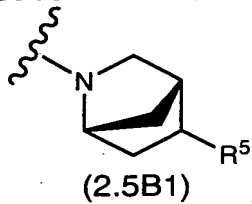
Outro exemplo do substituinte Q 2.4 é:



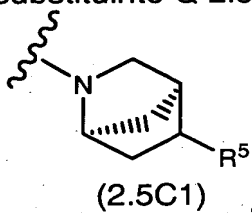
Outro exemplo do substituinte Q 2.5 é:



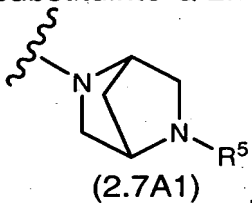
Outro exemplo do substituinte Q 2.5 é:



Outro exemplo do substituinte Q 2.5 é:

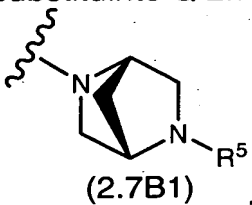


Outro exemplo do substituinte Q 2.7 é:

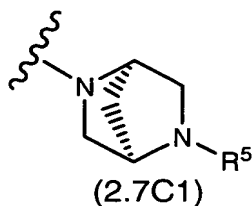


5

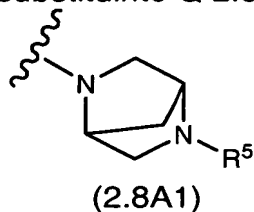
Outro exemplo do substituinte Q 2.7 é:



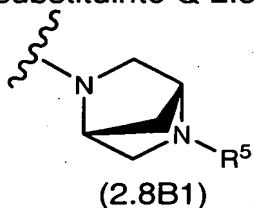
Outro exemplo do substituinte Q 2.7 é:



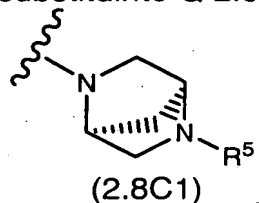
Outro exemplo do substituinte Q 2.8 é:



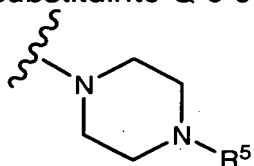
Outro exemplo do substituinte Q 2.8 é:



Outro exemplo do substituinte Q 2.8 é:

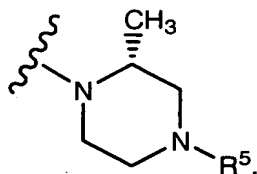


Outro exemplo do substituinte Q é o anel piperazina:

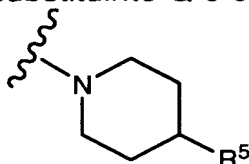


- 5 substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em grupos R^3 , contanto que o referido um ou dois substituintes não são H. Em uma modalidade os referidos substituintes são selecionados do grupo consistindo em grupos alquila (por exemplo, C_1 a C_6 alquila, por exemplo, metila). Em outra modalidade existe um substituinte em um anel de piperazina referida. Em outra modalidade existe um substituinte em um anel de piperazina referida e o referido substituinte é metila.
- 10

Outro exemplo do substituinte Q é o anel piperazina:

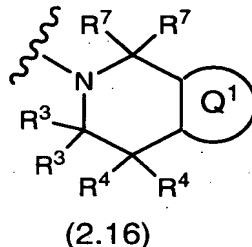


Outro exemplo do substituinte Q é o anel piperidina:



- substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo consistindo em grupos R3, contanto que o referido um ou dois substituintes não são H. Em uma modalidade os referidos substituintes são seleccionados do grupo consistindo em grupos alquila (por exemplo, C₁ a C₆ alquila, por exemplo, metila). Em outra modalidade existe um substituinte no referido anel piperidina. Em outra modalidade existe um substituinte no referido anel piperidina e o referido substituinte é metila.
- 5

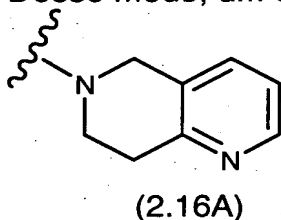
Em um exemplo do substituinte Q 2.16



- 10 Q¹ é heteroarila.

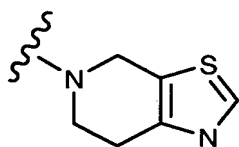
Em outro exemplo do substituinte Q 2.16, Q¹ é arila.

Desse modo, um exemplo do substituinte Q 2.16 é 2.16A:



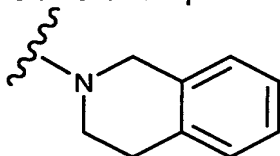
(isto é, Q¹ é piridila, e cada R³, R⁴ e R⁷ é H).

Em outro exemplo, o substituinte Q 2.16 é 2,16A1:



(2.16A1).

Outro exemplo do substituinte Q 2.16 é 2,16B:



(2.16B)

(isto é, Q¹ é fenila, e cada R³, R⁴ e R⁷ é H).

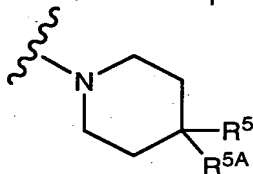
Quando o substituinte Q compreende dois anéis Q¹ anéis, cada anel Q¹ é independentemente selecionado. Geralmente, os anéis cicloalquila Q¹ e os anéis cicloalquila substituída Q¹ compreendem 5 a 7 carbonos de anel. Em geral, os anéis Q¹ heterocicloalquila e os anéis Q¹ heterocicloalquila substituída compreendem 5 a 7 carbonos de anel e compreendem 1 a 3 (geralmente 1 ou 2, ou geralmente 1) heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em: O, N e S. Em geral, os anéis Q¹ heteroarila e os anéis Q¹ heteroarila substituída compreendem 5 a 7 carbonos de anel e compreendem 1 a 3 (geralmente 1 ou 2, ou geralmente 1) heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em: O, N e S. Exemplos dos anéis Q¹ anéis, porém não estão limitados a: piperidinila, piperazinila, piranila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piridila, pirimidinila, pirrolila, pirazolila, furanila, tienila, tiazolila, imidazolila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. Exemplos dos anéis Q¹ também incluem, porém não estão limitados a: piperidinila substituída, piperazinila substituída, piranila substituída, pirrolidinila substituída, morfolinila substituída, tiomorfolinila substituída, piridila substituída, pirimidinila substituída, pirrolila substituída, pirazolila substituída, furanila substituída, tienila substituída, tiazolila substituída, imidazolila substituída, ciclopentila substituída, cicloexila substituída e cicloeptila substituída em que os referidos anéis Q¹ substituídos são substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados das porções R¹⁰.

Geralmente, os anéis Q² cicloalquila e os anéis Q² cicloalquila

substituída compreendem 5 a 7 carbonos de anel. Em geral, os anéis Q^2 heterocicloalquila e os anéis Q^1 heterocicloalquila substituída compreendem 5 a 7 carbonos de anel e compreendem 1 a 3 (geralmente 1 ou 2, ou geralmente 1) heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em: O, N e S.

Exemplos dos anéis Q^2 incluem, porém não estão limitados a: piperidinila, piperazinila, piranila, pirrolidinila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. Exemplos dos anéis Q^2 também incluem, porém não estão limitados a: piperidinila substituída, piperazinila substituída, piranila substituída, pirrolidinila substituída, morfolinila substituída, tiomorfolinila substituída, ciclopentila substituída, cicloexila substituída e cicloeptila substituída em que os referidos anéis Q^1 substituídos são substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados das porções R^{10} .

Em um exemplo o substituinte Q 2.17 é:

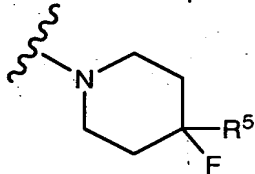


(2.17A)

15

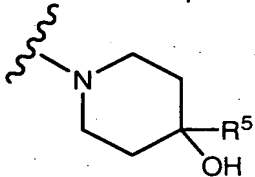
em que R^{5A} é halo.

Outro exemplo do substituinte Q 2.17 é:



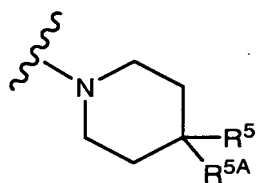
(2.17B)

Outro exemplo do substituinte Q 2.17 é:



(2.17C)

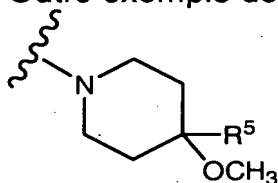
Outro exemplo do substituinte Q 2.17 é:



(2.17D)

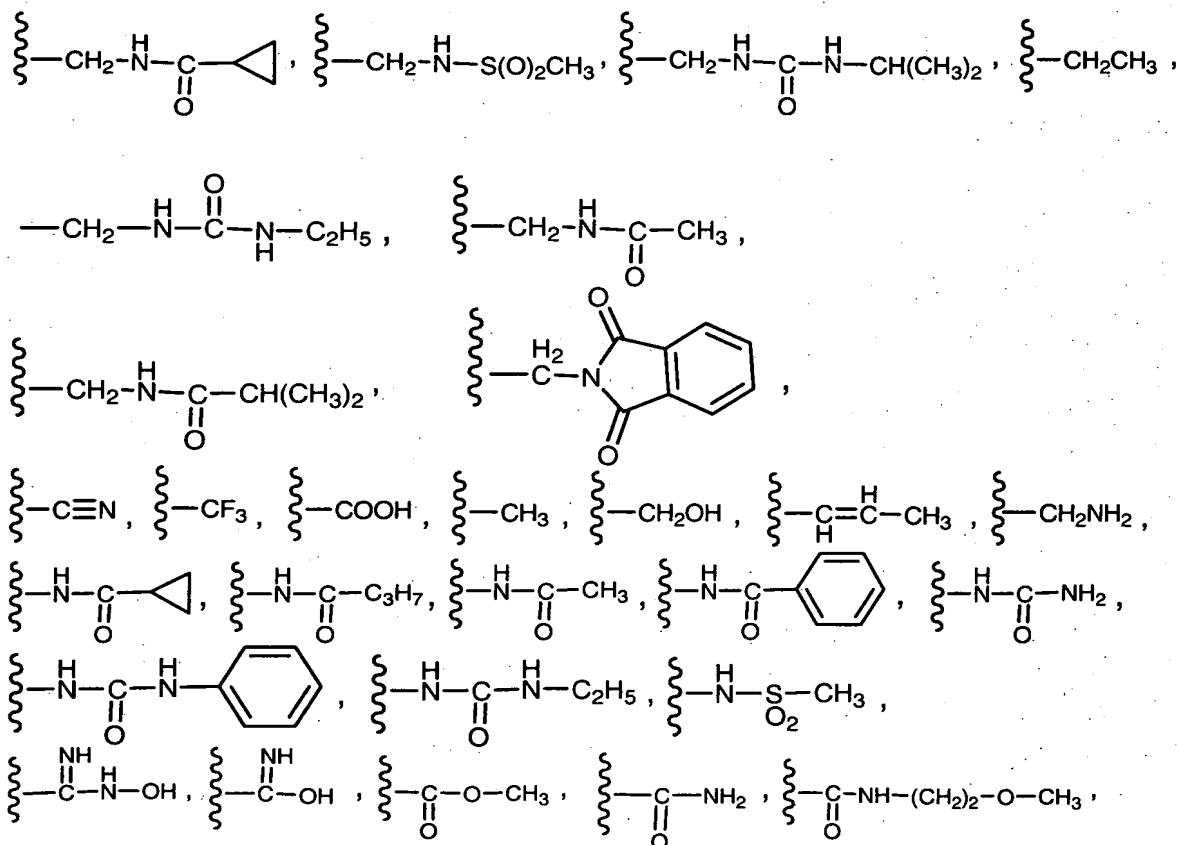
em que R^{5A} é alcóxi, isto é, $-O-(C_1 \text{ a } C_6)\text{alquila}$, tal como, por exemplo, $-O-(C_1 \text{ a } C_3)\text{alquila}$, ou $-O-(C_1 \text{ a } C_2)\text{alquila}$.

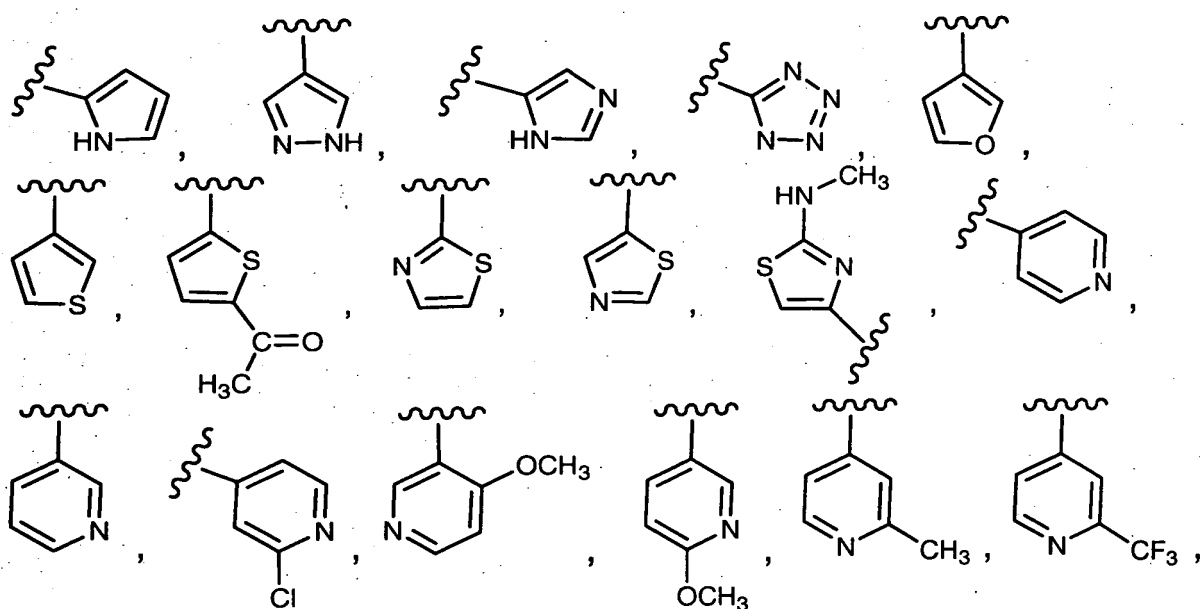
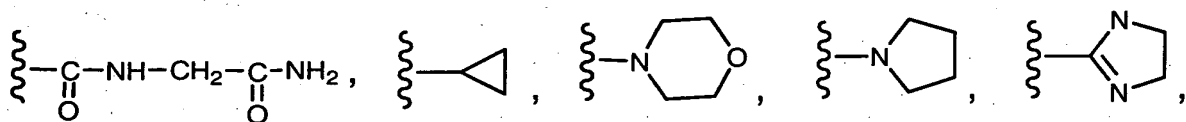
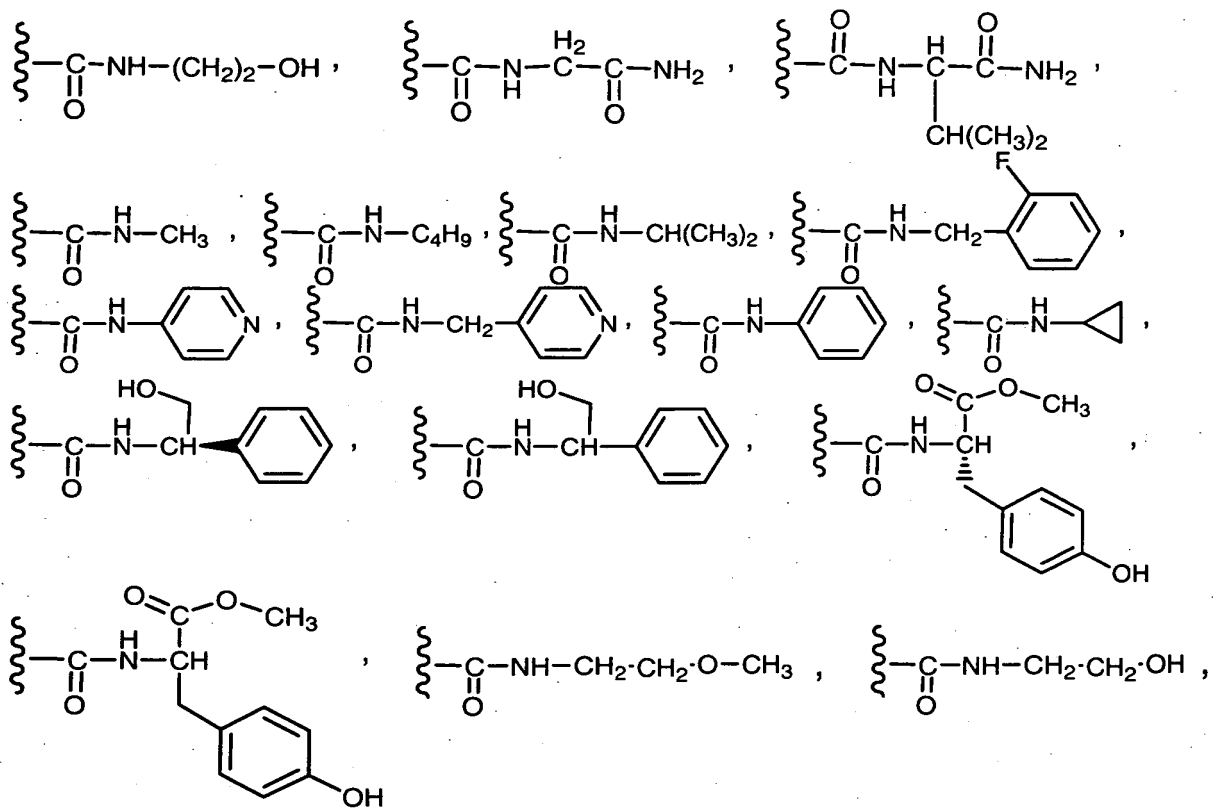
Outro exemplo do substituinte Q 2.17 é:

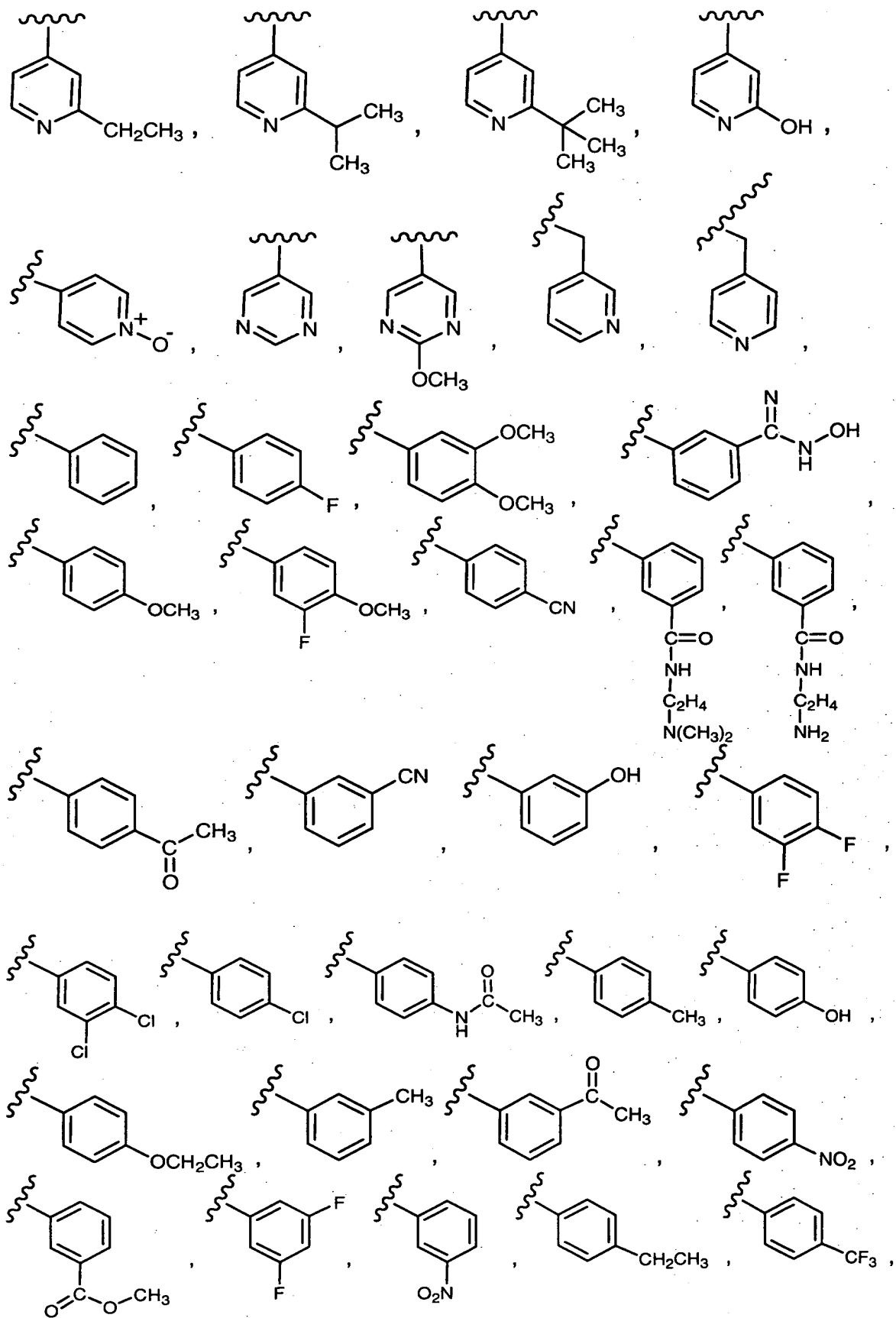


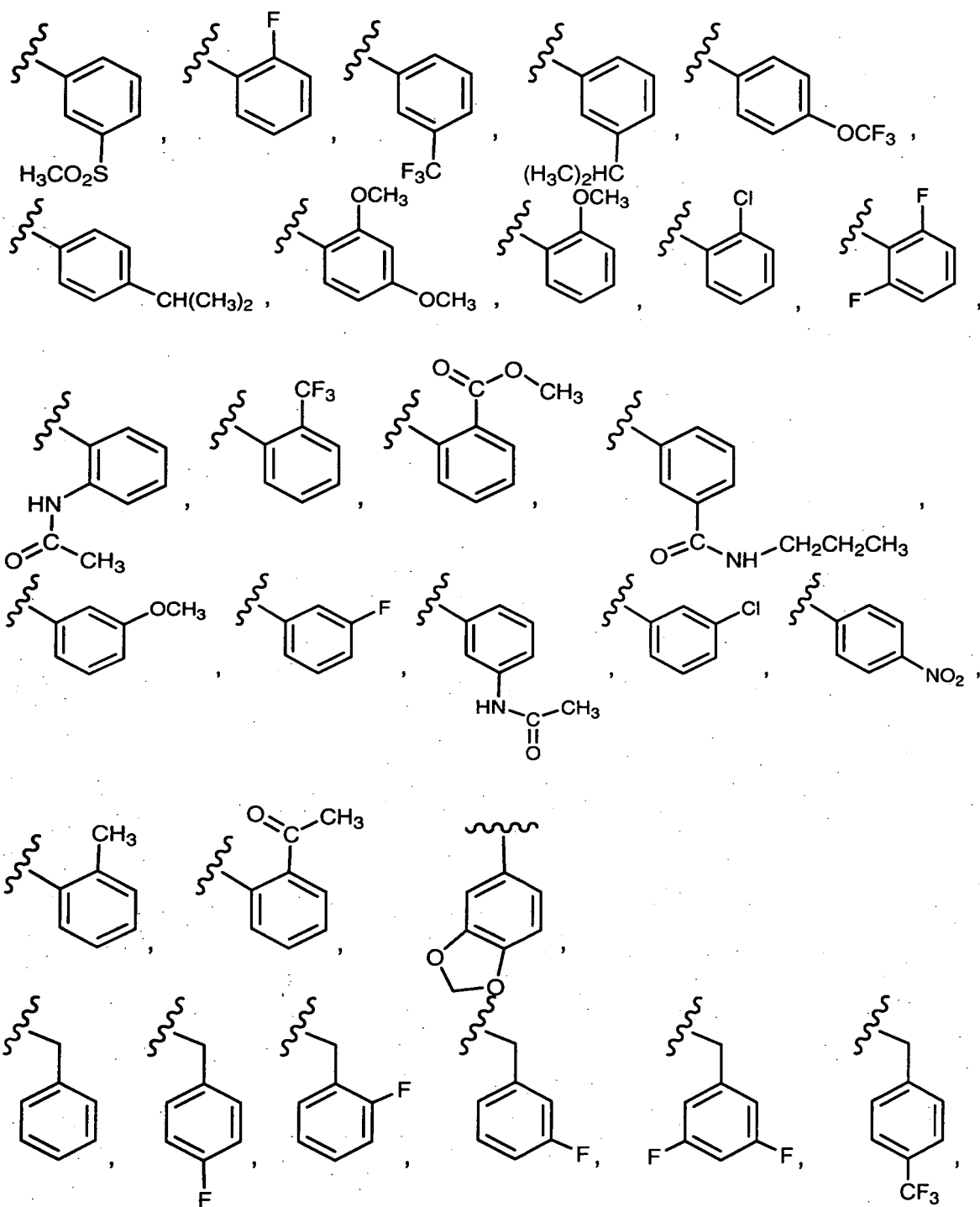
(2.17E)

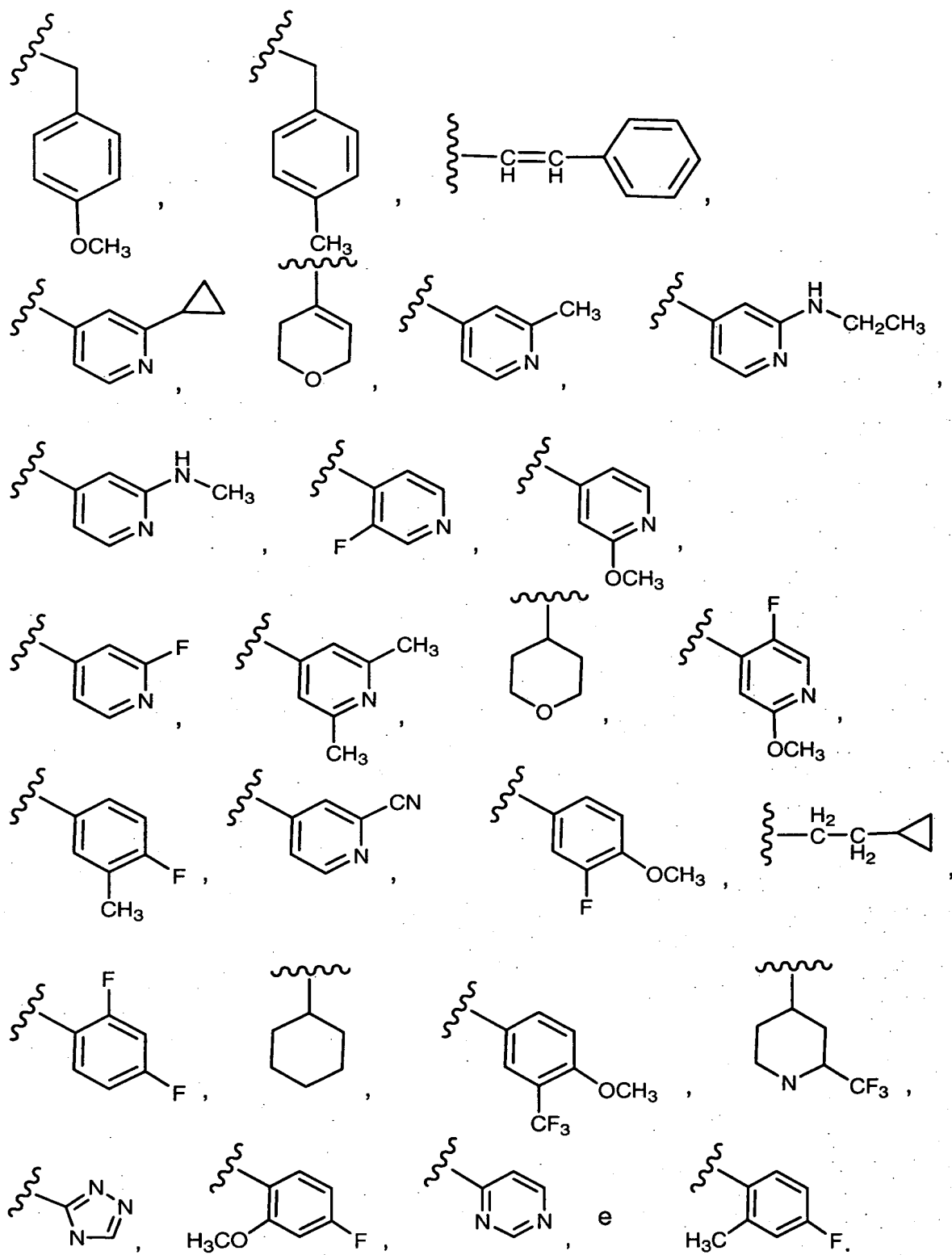
Exemplos de R^1 para os compostos desta invenção (por exemplo, compostos de fórmulas 1.0, 1.0A1, 1.0B1, 1.0C1, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 e 1.3A) incluem, porém não estão limitados a:





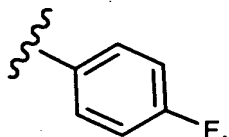






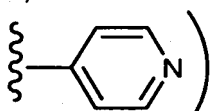
R¹, em uma modalidade desta invenção, é arila (por exemplo, fenila.

R^1 , em uma modalidade desta invenção é arila substituída, tal como,



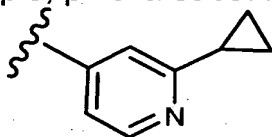
R^1 , em outra modalidade desta invenção, é heteroarila (por exemplo, em uma modalidade R^1 é N-óxido de piridila, e em outra modalidade

5 R^1 é piridila, tal como

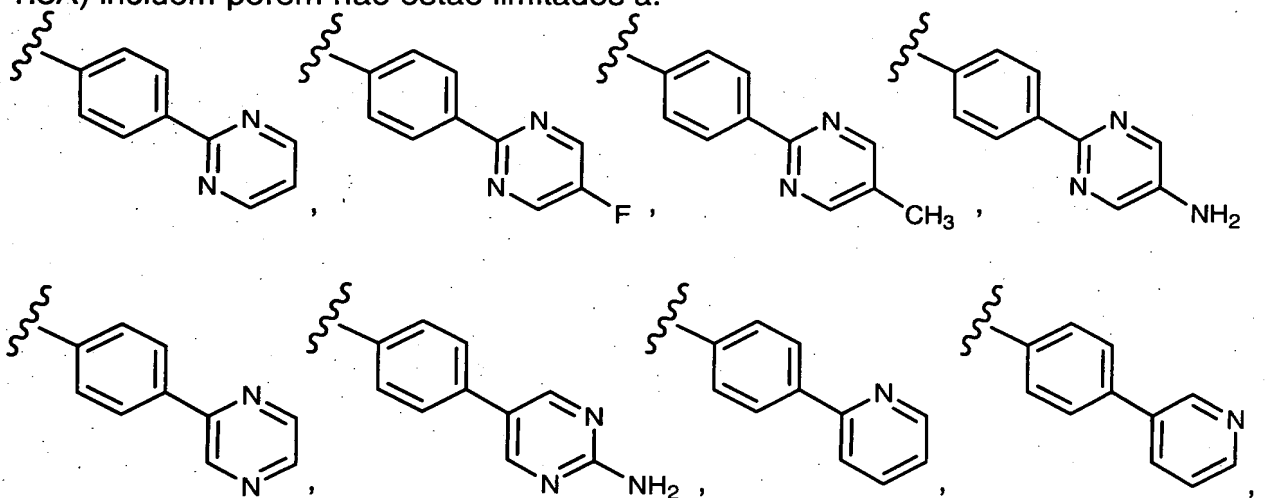


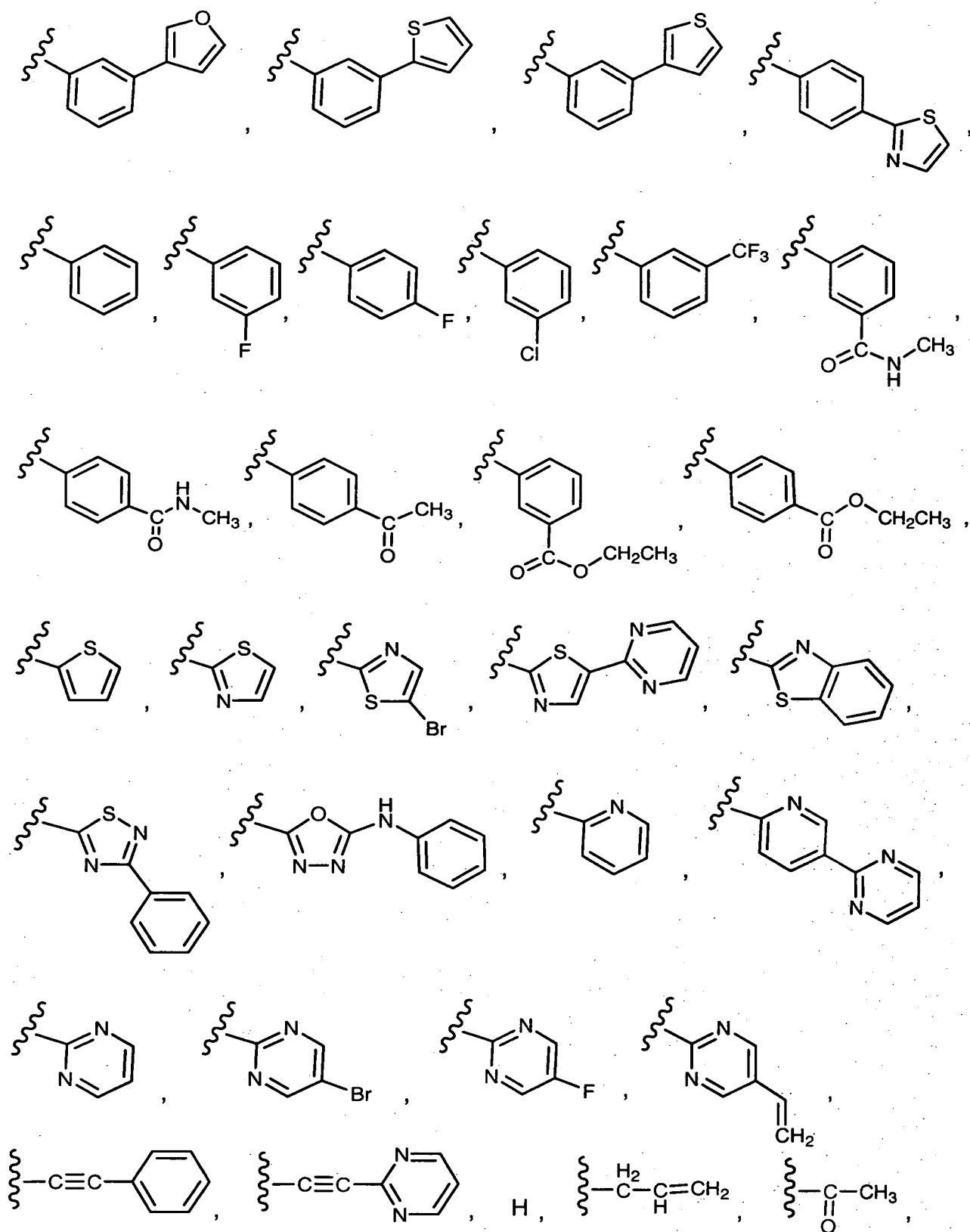
R^1 , em uma modalidade desta invenção, é heteroarila substituída (por exemplo, piridila substituída).

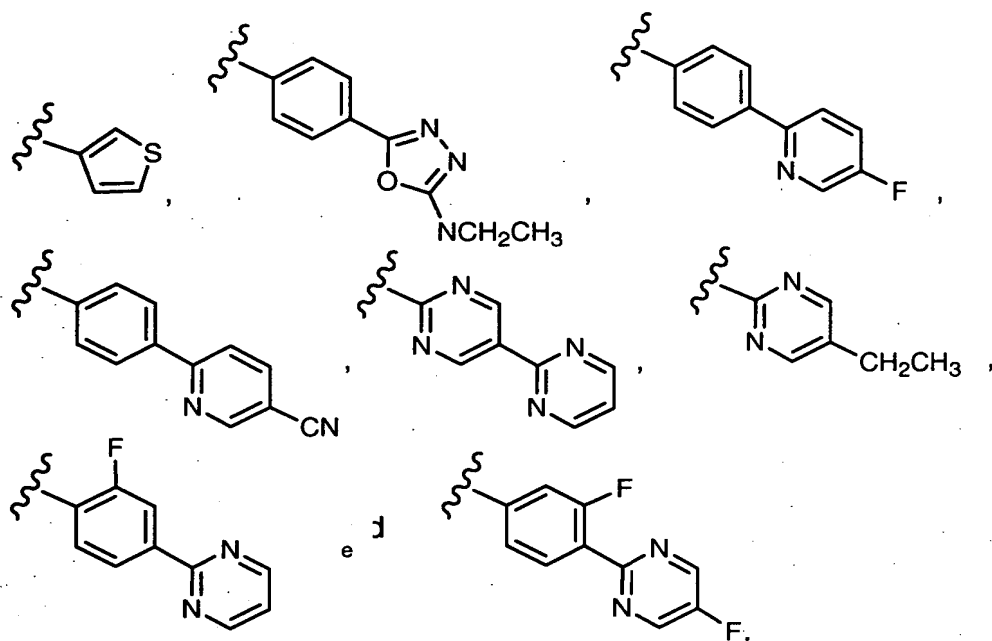
R^1 , em uma modalidade desta invenção, é heteroarila substituída (por exemplo, piridila substituída), tal como, por exemplo:



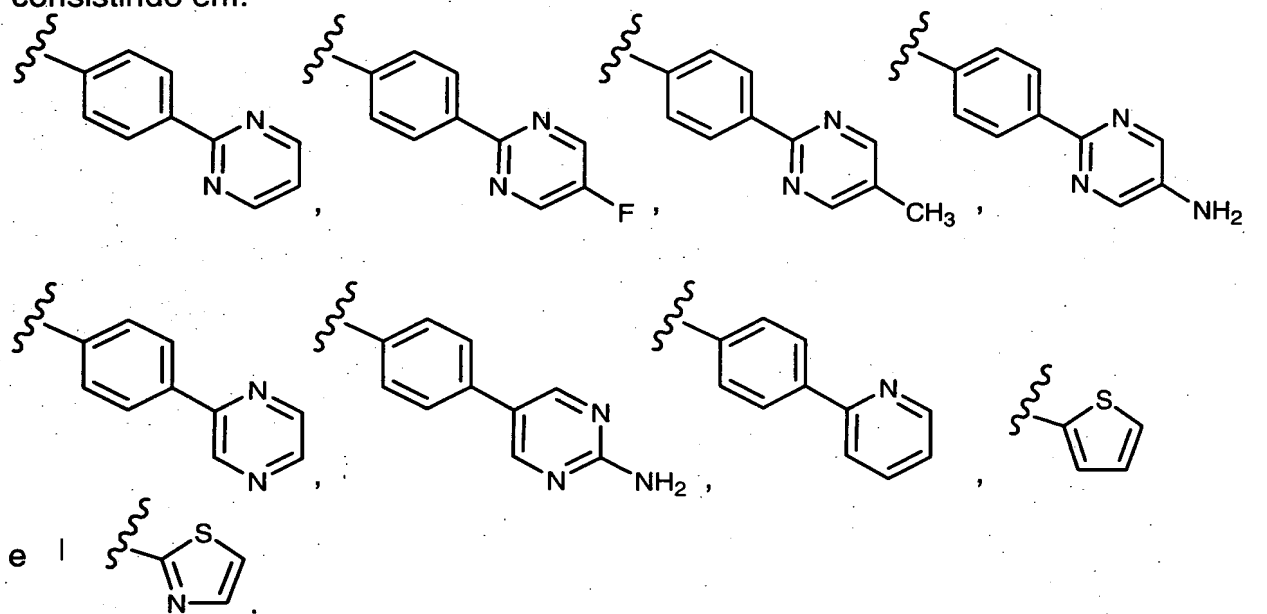
10 Exemplos de R^5 para os compostos desta invenção (por exemplo, compostos de fórmulas 1,0, 1,0A1, 1,0B1, 1,0C1, 1,1, 1,1A, 1,2, 1,2A, 1,3 e 1.3A) incluem porém não estão limitados a:



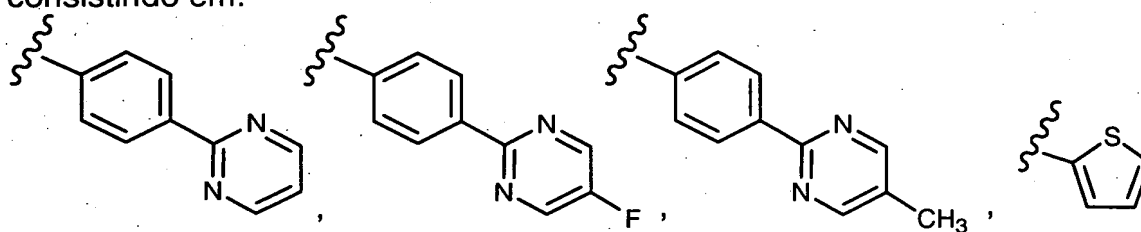


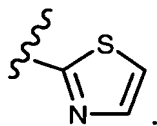


Em outra modalidade desta invenção, R^5 é selecionado do grupo consistindo em:

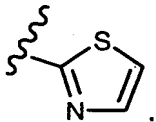


Em outra modalidade desta invenção, R^5 é selecionado do grupo consistindo em:

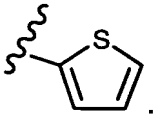




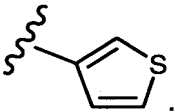
Em outra modalidade desta invenção, R^5 é:



Em outra modalidade desta invenção, R^5 é:



Em outra modalidade desta invenção, R^5 é:



5 R^2 , em uma modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que R^{11} é $-OR^{10}$.

R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que R^{11} é $-OR^{10}$, e R^{10} é H ou alquila.

10 R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que R^{11} é $-OR^{10}$, e R^{10} alquila (por exemplo, metila).

R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que m é 1 e R^{11} é $-OR^{10}$.

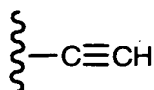
15 R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que m é 1, R^{11} é $-OR^{10}$, e R^{10} é H ou alquila.

R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que m é 1, R^{11} é $-OR^{10}$, e R^{10} alquila.

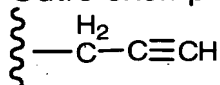
R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-(CH_2)_m R^{11}$, em que m é 1, R^{11} é $-OR^{10}$, e R^{10} metila (isto é, R^2 é $-CH_2OCH_3$).

20 R^2 , em outra modalidade desta invenção, é $-OR^{23}$ em que R^{23} é alquila, e a referida alquila é metila (isto é, R^2 é $-OCH_3$).

R^2 , em outra modalidade desta invenção, é alquinila. Um exemplo de um grupo alquinila é etinila:



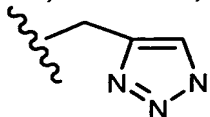
Outro exemplo de um grupo alquinila é propinila:



R^2 , em outra modalidade desta invenção, é alquenila. Um exemplo de um grupo alquenila é $-\text{CH}_2\text{---CH=CH}_2$.

Preferivelmente R^2 é selecionado do grupo consistindo em: etinila, 5 $-\text{OCH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Exemplos adicionais do grupo R^2 $-(\text{CH}_2)_m R^{11}$ incluem, porém não estão limitados a $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$ e $-\text{CH}_2\text{-triazolila}$, tal como,



Exemplos adicionais de R^2 incluem, porém não estão limitados a, 10 H, $-\text{CH}_2\text{-morfolinila}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NNHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-ciclopropila}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH=CH}_2$, e 15 $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$.

R^3 , em uma modalidade desta invenção, é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

R^3 , em outra modalidade desta invenção, é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

20 R^3 , em outra modalidade desta invenção, é H.

R^4 , em uma modalidade desta invenção, R^4 H.

R^4 , em outra modalidade desta invenção, é selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

25 R^4 , em outra modalidade desta invenção, é selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

R^6 , em uma modalidade desta invenção, é R^6 H.

R^7 , em uma modalidade desta invenção, é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

R^7 , em outra modalidade desta invenção, é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

5 R^7 , em uma modalidade desta invenção, é H.

R^8 , em uma modalidade desta invenção, é H.

Y^1 , em uma modalidade desta invenção, é carbono.

Y^2 , em uma modalidade desta invenção, é carbono.

Y^3 Em uma modalidade desta invenção, é carbono.

10 Y^1 , Y^2 e Y^3 , em uma modalidade desta invenção, são carbono.

Uma modalidade desta invenção é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que o substituinte Q é 2.16, e cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

15 Uma modalidade desta invenção é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que o substituinte Q é 2.16A, e cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

20 Uma modalidade desta invenção é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.16B, e cada R^3 , R^4 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

25 Uma modalidade desta invenção é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.16, e cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

30 Uma modalidade desta invenção é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.16A, e cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

Uma modalidade desta invenção é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.16B, e cada R^3 , R^4 , e R^7 é H.

5 Os compostos desta invenção inibem a atividade de ERK1 e ERK2. Desse modo, esta invenção também fornece um método de inibir ERK em mamíferos, especialmente seres humanos, pela administração de uma quantidade eficaz (por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz) de um ou mais (por exemplo, um) compostos desta invenção. A administração dos compostos desta invenção a pacientes, para inibir ERK1 e/ou ERK2, é útil no tratamento de câncer.

Em qualquer dos métodos de tratar câncer descritos aqui, a menos que de outro modo estabelecido, os métodos podem opcionalmente incluir a administração de uma quantidade eficaz de um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1) agentes quimioterápicos. Os agentes quimioterápicos podem ser administrados concomitantemente ou seqüencialmente com os compostos desta invenção.

Os métodos de tratar câncer descritos aqui incluem métodos em que uma combinação de fármacos (isto é, compostos, ou ingredientes farmacêuticamente ativos, ou composições farmacêuticas) é usada (isto é, os métodos de tratar câncer desta invenção incluem terapias de combinação). Aqueles versados na técnica apreciarão que os fármacos sejam geralmente administrados individualmente como uma composição farmacêutica. O uso de uma composição farmacêutica compreendendo mais do que um fármaco inclui-se no escopo desta invenção.

Em qualquer dos métodos de tratar câncer descritos aqui, a menos que de outro modo estabelecido, os métodos podem opcionalmente incluir a administração de uma quantidade eficaz de terapia de radiação. Para terapia de radiação, γ -radiação é preferida.

30 Exemplos de cânceres que podem ser tratados pelos métodos desta invenção incluem, porém não estão limitados a: (A) câncer de pulmão (por exemplo, adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de célula não pequena), (B) cânceres pancreáticos (por exemplo, carcinoma pancreático

tal como, por exemplo, carcinoma pancreático exócrino), (C) cânceres de cólon (por exemplo, carcinomas colorretais, tal como, por exemplo, adenocarcinoma cólon e adenoma de cólon), (D) leucemias mielóides (por exemplo, leucemia mielogenosa aguda (AML), CML, e CMML), (E) câncer de tireóide, (F) síndrome mielodisplásica (MDS), (G) carcinoma de bexiga, (H) carcinoma epidérmico, (I) melanoma, (J) câncer de mama, (K) câncer de próstata, (L) cânceres de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer de célula escamosa da cabeça e pescoço), (M) câncer ovariano, (N) cânceres do cérebro (por exemplo, gliomas, tal como glioma blastoma multiforme), (O) cânceres de origem mesenquimatosa (por exemplo, fibrossarcomas e rhabdomyosarcomas), (P) sarcomas, (Q) tetracarcinomas, (R) neuroblastomas, (S) carcinomas dos rins, (T) hepatomas, (U) linfoma de não-Hodgkin, (V) mieloma múltiplo, e (W) carcinoma de tireóide anaplásico.

Agentes quimioterápicos (agente antineoplásico) incluem porém não estão limitados a: agentes que afetam o microtúbulo, agentes de alquilação, antimetabólitos, produtos naturais e seus derivados, hormônios e esteróides (incluindo análogos sintéticos), e sintéticos.

Exemplos de agentes de alquilação (incluindo mostardas de nitrogênio, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquila, nitrosoureas e triazenos) incluem: Mostarda de uracila, Clormetina, Ciclofosfamida (Cytosan[®]), Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, e Temozolomida.

Exemplos de antimetabólitos (incluindo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inibidores de adenosina deaminase) incluem: Metotrexato, 5-Fluorouracila, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, Pentostatina, e Gencitabina.

Exemplos de produtos naturais e seus derivados (incluindo alcalóides vinca, antibióticos antitumor, enzimas, linfocinas e epipodofilotoxinas) incluem: Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Paclitaxel (paclitaxel é um agente que afeta o microtúbulo e é comercialmente disponibilizado

como Taxol[®]), derivados de Paclitaxel (por exemplo, taxotere), Mitramicina, Deoxico-formicina, Mitomicin-C, L-Asparaginase, Interferons (especialmente IFN-a), Etoposida, e Teniposida.

Exemplos de hormônios e esteróides (incluindo análogos sintéticos) incluem: 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Tamoxifeno, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triancinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteroneacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, e Zoladex.

Exemplos de sintéticos (incluindo complexos inorgânicos tal como complexos de coordenação de platina): Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, e Hexametilmelamina.

Exemplos de outros quimioterápicos incluem: Navelbino, CPT-11, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, e Droloxafina.

Um agente que afeta o microtúbulo (por exemplo, paclitaxel, um derivado de paclitaxel ou um composto tipo paclitaxel), como aqui usado, é um composto que interfere com mitose celular, isto é, tendo um efeito anti-mitótico, afetando a formação e/ou ação de microtúbulo. Tais agentes podem ser, por exemplo, agentes de estabilização de microtúbulo ou agentes que rompem a formação de microtúbulo.

Agentes que afetam o microtúbulo, úteis nos métodos desta invenção, são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, porém não estão limitados a: Alocolicina (NSC 406042), Halicondrina B (NSC 609395), Colquicina (NSC 757), derivados de Colquicina derivatives (por exemplo, NSC 33410), Dolastatina 10 (NSC 376128), Maitansina (NSC 153858), Rizoxina (NSC 332598), Paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), derivados de Paclitaxel (por exemplo, Taxotere, NSC 608832), Tiocolquicine (NSC 361792), Tritil Cisteína (NSC 83265), Sulfato de Vinblastina (NSC 49842), Sulfato de Vincristina (NSC 67574), Epotilona A, Epotilona, Discodermolida (vide Service, (1996) Science, 274:2009), Estramustina, Nocodazol, MAP4, e similares. Exemplos de tais agentes são descritos em, por exemplo, Bu-

linski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064, Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564, Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346, Nicolaou (1997) Nature 387:268-272, Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985, e Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

5 Agentes quimioterápicos com atividade tipo paclitaxel incluem, porém não estão limitados a, paclitaxel e derivados de paclitaxel (compostos tipo paclitaxel) e análogos. Paclitaxel e seus derivados (por exemplo, Taxol e Taxotere) estão comercialmente disponíveis. Além disso, métodos de preparar paclitaxel e derivados de paclitaxel e análogos são bem-conhecidos por
10 aqueles versados na técnica (vide, por exemplo, Patentes dos Estados Unidos nºs: 5.569.729, 5.565.478, 5.530.020, 5.527.924, 5.508.447, 5.489.589, 5.488.116, 5.484.809, 5.478.854, 5.478.736, 5.475.120, 5.468.769, 5.461.169, 5.440.057, 5.422.364, 5.411.984, 5.405.972, e 5.296.506).

 Mais especificamente, o termo "paclitaxel" como aqui usado refere-se ao fármaco comercialmente disponibilizado como Taxol® (NSC número: 125973). Taxol® inibe a replicação de célula eucariótica realçando a polimerização de porções de tubulina em feixes de microtúbulo estabilizados que são incapazes de reorganizar-se nas estruturas apropriadas para mitose. Dos muitos fármacos quimioterápicos disponíveis, o paclitaxel tem gera-
15 do o interesse por causa de sua eficácia em experiências clínicas contra tumores refratários ao fármaco, incluindo tumores ovarianos e glândulas mamárias (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

25 Agentes que afetam o microtúbulo adicionais podem ser avaliados utilizando um de muitos tais ensaios conhecidos na técnica, por exemplo, um ensaio semi-automatizado que avalia a atividade de polimerização de tubulina de análogos de paclitaxel em combinação com um ensaio celular para avaliar o potencial destes compostos para bloquear as células em mi-
20 tose (vide Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

 Geralmente, a atividade de um composto teste é determinada contatando-se uma célula com aquele composto e determinando se ou não o ciclo celular é rompido, em particular, através da inibição de um evento

mitótico. Tal inibição pode ser mediada por rompimento do aparelho mitótico, por exemplo, rompimento de formação de feixe normal. As células em que a mitose é interrompida podem ser caracterizadas por morfologia alterada (por exemplo, compactação de microtúbulo, número de cromossoma aumentado, etc.).

Compostos com atividade de polimerização de tubulina possível pode ser avaliada *in vitro*. Por exemplo, os compostos são avaliados contra as células WR21 cultivadas (derivadas da cepa de camundongos 69-2 warras) para inibição de proliferação e/ou para morfologia celular alterada, em particular para compactação de microtúbulo. A avaliação *in vivo* de compostos de teste positivo pode então ser realizada utilizando camundongos nus transportando as células de tumor WR21. Os protocolos detalhados para este método de avaliação são descritos por Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150.

Outros métodos de avaliação de compostos para a atividade desejada são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. Tipicamente tais ensaios envolvem ensaios para inibição de montagem e/ou desmontagem de microtúbulo. Ensaios para montagem de microtúbulo são descritos, por exemplo, por Gaskin e outros, (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. A Patente dos Estados Unidos nº 5.569.720 também fornece ensaios *in vitro* e *in vivo* para compostos com atividade semelhante ao paclitaxel.

Desse modo, nos métodos desta invenção em que pelo menos um agente quimioterápico é utilizado, exemplos dos referidos agentes quimioterápicos incluem aqueles selecionados do grupo consistindo em: agentes que afetam o microtúbulo, agentes de alquilação, antimetabólitos, produtos naturais e seus derivados, hormônios e esteróides (incluindo análogos sintéticos), e sintéticos.

Nos métodos desta invenção em que pelo menos um agente quimioterápico é utilizado, exemplos do referido agente quimioterápico também incluem: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGF) que são anticorpos, (4) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (5) inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que são anticorpos, (6) inibidores de cinase de

VEGF que são moléculas pequenas, (7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivo (SERMs), (8) derivados de nucleosídeo antitumor, (9) epotilonas, (10) inibidores de topoisomerase, (11) alcalóides vinca, (12) anticorpos que são inibidores de integri-
 5 nas $\alpha V\beta 3$, (13) antagonistas de folato, (14) inibidores de redutase de ribonucleotídeo, (15) antraciclinas, (16) biológicos; (17) inibidores de angiogênese e/ou supressores de fator alfa de necrose de tumor (TNF-alfa) tal como talidomida (ou imida relacionada), (18) inibidores de Bcr/abl cinase, (19) inibidores de MEK1 e/ou MEK 2 que são moléculas pequenas, (20) inibidores de
 10 IGF-1 e IGF-2 que são moléculas pequenas, (21) inibidores de molécula pequena de RAF e BRAF cinases, (22) inibidores de molécula pequena de cinases dependente do ciclo celular tal como CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6, (23) agentes de alquilação, e (24) inibidores de farnesil proteína transferase (também conhecidos como inibidores de FPT ou FTI (isto é, inibidores de
 15 transferência de farnesila)).

Nos métodos desta invenção em que pelo menos um agente quimioterápico é utilizado, exemplos de tais agentes quimioterápicos incluem:

- (1) taxanos tal como paclitaxel (TAXOL[®]) e/ou docetaxel (Taxotere[®]);
- 20 (2) compostos coordenadores de platina, tal como, por exemplo, carboplatina, cisplatina e oxaliplatina (por exemplo, Eloxatina);
- (3) Inibidores de EGF que são anticorpos, tais como: anticorpos de HER2 (tal como, por exemplo trastuzumab (Herceptin[®], Genentech, Inc.), Cetuximab (Erbix, IMC-C225, ImClone Systems), EMD 72000 (Merck KGaA), anticorpo monoclonal anti-EGFR ABX (Abgenix), TheraCIM-h-R3
 25 (Center of Molecular Immunology), anticorpo monoclonal 425 (Merck KGaA), anticorpo monoclonal ICR-62 (ICR, Sutton, Inglaterra); Herzyme (Elan Pharmaceutical Technologies e Ribozyme Pharmaceuticals), PKI 166 (Novartis), EKB 569 (Wyeth-Ayerst), GW 572016 (GlaxoSmithKline), CI 1033
 30 (Pfizer Global Research e Development), conjugado de trastuzumab-maitansinóide (Genentech, Inc.), mitumomab (Imclone Systems e Merck KGaA) e Melvax II (Imclone Systems e Merck KGaA);
- (4) Inibidores de EGF que são pequenas moléculas, tal como,

Tarceva (TM) (OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.), e Iressa (ZD 1839, Astra Zeneca);

(5) Inibidores de VEGF que são anticorpos tais como: bevacizumab (Genentech, Inc.), e IMC-1C11 (ImClone Systems), DC 101 (um Receptor 2 de KDR VEGF de Sistemas ImClone);

(6) Inibidores de cinase de VEGF que são pequenas moléculas tal como SU 5416 (from Sugen, Inc), SU 6688 (from Sugen, Inc.), Bay 43-9006 (um inibidor de VEGF e bRAF dual de Bayer Pharmaceuticals e Onyx Pharmaceuticals);

(7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor e estrogênio seletivos (SERMs), tal como tamoxifeno, idoxifeno, raloxifeno, trans-2,3-diidroraloxifeno, levormeloxifeno, droloxifeno, MDL 103,323, e acolbifeno (Schering Corp.);

(8) derivados de nucleosídeo antitumor tal como 5-fluorouracila, gencitabina, capecitabina, citarabina (Ara-C), fludarabina (F-Ara-A), decitabina, e clorodeoxiadenosina (Cda, 2-Cda);

(9) epotilonas tal como BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb), e EPO906 (Novartis Pharmaceuticals);

(10) inibidores de topoisomerase tal como topotecan (Glaxo SmithKline), e Camptosar (Pharmacia);

(11) alcalóides vinca, tal como, navelbina (Anvar e Fabre, France), vincristina e vinblastina;

(12) anticorpos que são inibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$, tal como, LM-609 (vide, Clinical Cancer Research, Vol. 6, página 3056-3061, Agosto de 2000, a descrição do qual é incorporada aqui por referência a ele);

(13) antagonistas de folato, tal como Metotrexato (MTX), e Premetrexed (Alimta);

(14) inibidores de redutase de ribonucleotídeo, tal como hidroxiuréia (HU);

(15) antraciclina, tal como Daunorrubicina, Doxorrubicina (Adriamicina), e Idarrubicina;

(16) biológicos, tal como interferon (por exemplo, Intron-A e Rofe-ron), interferon pegilado (por exemplo, Peg-Intron e Pegasys), e Rituximab

(Rituxan, anticorpo usado para o tratamento de linfoma de não-Hodgkin);

(17) talidomida (ou imida relacionada);

(18) inibidores de Bcr/abl cinase, tal como, por exemplo Gleevec (STI-571), AMN-17, ONO12380, SU11248 (Sunitinib) e BMS-354825

5 (19) Inibidores de MEK1 e/ou MEK2, tal como PD0325901 e Arry-142886 (AZD6244);

(20) Inibidores de IGF-1 e IGF-2 que são moléculas pequenas, tal como, por exemplo, NVP-AEW541;

10 (21) inibidores de molécula pequena de RAF e BRAF cinases, tal como, por exemplo, BAY 43-9006 (Sorafenib);

(22) inibidores de molécula pequena de cinases dependente do ciclo celular tal como CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6, tal como, por exemplo, CYC202, BMS387032, e Flavopiridol;

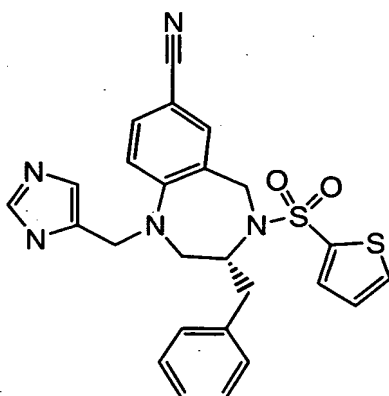
15 (23) agentes de alquilação, tal como, por exemplo, marca Temodar® de temozolomida;

(24) inibidores de farnesil proteína transferase, tal como, por exemplo:

20 (a) marca Sarasar® de lonifarnib (isto é, 4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1.2-b]piridin-11-il)-1-piperidinila]-2-oxoetil]-1-piperidinecarboxamida, vide por exemplo, U.S. 5.874.442 emitida em 23 de fevereiro de 1999, e U.S. 6.632.455 emitida em 14 de outubro de 2003 as descrições de cada uma sendo incorporadas aqui por referência a elas),

25 (b) A marca Zarnestra® de tipifarnib (isto é, (R)-6-amino[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenila)-1-metil-2(1H)-quinolinona, vide por exemplo, WO 97/16443 publicado em 9 de maio de 1997 e U.S. 5.968.952 emitida em 19 de outubro de 1999, as descrições de cada um sendo incorporada aqui por referência a eles), e

(c) Bristol-Myers Squibb 214662:



(vide WO97/30992 publicada em 28 de agosto de 1997, U.S. 6.011.029 emitida em 4 de janeiro de 2000, e U.S. 6.455.523, as descrições de cada um sendo incorporadas aqui por referência a eles).

5 Os inibidores de Bcr/abl cinase, inibidores de receptor de EGF, e anticorpos de HER-2 (inibidores de receptor de EGF que são anticorpos) descritos acima são também conhecidos como inibidor de transdução de sinais. Portanto, agentes quimioterápicos, como aqui usado, incluem inibidor de transdução de sinais.

10 Inibidor típico de transdução de sinais, que são agentes quimioterápicos, incluem porém não estão limitados a: (i) inibidores de Bcr/abl cinase tal como, por exemplo, STI 571 (Gleevec), (ii) inibidor de receptor de fator de crescimento epidérmico (EGF) tal como, por exemplo, inibidores de cinase (Iressa, OSI-774) e anticorpos (Imclone: C225 [Goldstein e outros, (1995),
15 Clin câncer Res. 1:1311-1318], e Abgenix: ABX-EGF) e (iii) inibidores de receptor de HER-2/neu tal como, por exemplo, Herceptin® (trastuzumab).

Métodos para a administração segura e eficaz da maioria destes agentes quimioterápicos são conhecidos por aqueles versados na técnica. Além disso, sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo,
20 a administração de muitos dos agentes quimioterápicos é descrita no "Physicians' Desk Reference" (PDR), por exemplo, 1996 Edição (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), o Physician's Desk Reference, 56^a Edição, 2002 (publicado por Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742), e a Physician's Desk Reference, 57^a Edição,
25 2003 (publicada por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); as descrições dos quais são aqui incorporadas por referência a eles.

Por exemplo, o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula 1.0); podem ser administrados oralmente (por exemplo, como uma cápsula), e os agentes quimioterápicos podem ser administrados intravenosamente, geralmente como uma solução IV. O uso de uma composição farmacêutica compreendendo mais do que um fármaco inclui-se no escopo desta invenção.

O composto de fórmula 1.0 e os agentes quimioterápicos são administrados em dosagens terapeuticamente eficazes para obter resultados clinicamente aceitáveis, por exemplo, redução ou eliminação de sintomas ou do tumor. Desse modo, o composto de fórmula 1.0 e agente quimioterápicos podem ser administrados concomitantemente ou consecutivamente em um protocolo de tratamento. A administração dos agentes quimioterápicos pode ser feita de acordo com os protocolos de tratamento já conhecidos na técnica.

Em general quando mais do que um agente quimioterápico é utilizado nos métodos desta invenção, os agentes quimioterápicos são administrados no mesmo dia ou concomitantemente ou consecutivamente em sua forma de dosagem padrão. Por exemplo, os agentes quimioterápicos são geralmente administrados intravenosamente, preferivelmente por um gotejamento IV utilizando soluções IV bem-conhecidas na técnica (por exemplo, salina isotônica (0,9% de NaCl) ou solução de dextrose (por exemplo, 5% dedextrose)).

Quando dois ou mais agentes quimioterápicos são utilizados, os agentes quimioterápicos são geralmente administrados no mesmo dia; entretanto, aqueles versados na técnica apreciarão que os agentes quimioterápicos podem ser administrados em dias diferentes e em diferentes semanas. O médico experiente pode administrar os agentes quimioterápicos de acordo com sua escala de dosagem recomendada do fabricante do agente e pode ajustar a escala de acordo com as necessidades do paciente, por exemplo, com base na resposta do paciente ao tratamento. Por exemplo, quando a gencitabina é utilizada em combinação com um composto coordenador de platina, tal como, por exemplo, cisplatina, para tratar câncer de pulmão, tanto a gencitabina quanto a cisplatina são administradas no mes-

mo dia, no dia um do ciclo de tratamento, e então a gencitabina é administrada sozinha no dia 8 e administradas sozinhas novamente no dia 15.

Os compostos desta invenção e agentes quimioterápicos podem ser administrados em um protocolo de tratamento que geralmente demora uma a sete semanas, e é repetido tipicamente de 6 a 12 vezes. Geralmente o protocolo de tratamento pode demorar um a quatro semanas. Os protocolos de tratamento de uma a três semanas podem também ser utilizados. Um protocolo de tratamento de uma a duas semanas pode também ser utilizado. Durante este protocolo ou ciclo de tratamento os compostos desta invenção podem ser administrados diariamente ao mesmo tempo que os agentes quimioterápicos podem ser administrados uma ou mais vezes por semana. Geralmente, um composto desta invenção pode ser administrado diariamente (isto é, uma vez por dia), e em uma modalidade duas vezes por dia, e o agente quimioterápico é administrado uma vez por semana ou uma vez a cada três semanas. Por exemplo, os taxanos (por exemplo, Paclitaxel (por exemplo, Taxol®) ou Docetaxel (por exemplo, Taxotere®)) podem ser administrados uma vez por semana ou uma vez a cada três semanas.

Entretanto, aqueles versados na técnica apreciarão que os protocolos de tratamento possam ser variados de acordo com as necessidades do paciente. Desse modo, a combinação de compostos (fármacos) utilizada nos métodos desta invenção pode ser administrada em variações dos protocolos descritos acima. Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser administrados discontinuamente em vez de continuamente durante o ciclo de tratamento. Desse modo, por exemplo, durante o ciclo de tratamento os compostos desta invenção podem ser administrados diariamente durante uma semana, e em seguida descontinuados durante uma semana, com esta administração repetindo-se durante o ciclo de tratamento. Ou os compostos desta invenção podem ser administrados diariamente durante duas semanas e descontinuados durante uma semana, com esta administração repetindo-se durante o ciclo de tratamento. Desse modo, os compostos desta invenção podem ser administrados diariamente durante uma ou mais semanas durante o ciclo e descontinuados durante uma ou mais semanas durante o ciclo, com este padrão de administração repetindo-se du-

rante o ciclo de tratamento. Este tratamento descontínuo pode também ser baseado nos números de dias em vez de toda a semana. Por exemplo, a dosagem diária durante 1 a 6 dias, nenhuma dosagem durante 1 a 6 dias com esta repetição padrão durante o protocolo de tratamento. O número de dias (ou semanas) em que os compostos desta invenção não são dosados não devem igualar-se ao número de dias (ou semanas) em que os compostos desta invenção são dosados. Geralmente, se um protocolo de dosagem descontínuo for utilizado, o número de dias ou semanas que os compostos desta invenção são dosados é pelo menos igual ou maior do que o número de dias ou semanas que os compostos desta invenção não são dosados.

O agente quimioterápico pode ser administrado por infusão em bolo ou contínua. O agente quimioterápico pode ser administrado diariamente uma vez a cada semana, ou uma vez a cada duas semanas, ou uma vez a cada três semanas, ou uma vez a cada quatro semanas durante o ciclo de tratamento. Se administrada diariamente durante um ciclo de tratamento, esta dosagem diária pode ser descontínua durante o número de semanas do ciclo de tratamento. Por exemplo, dosada durante uma semana (ou um número de dias), nenhuma dosagem durante uma semana (ou um número de dias, com a repetição padrão durante o ciclo de tratamento).

Os compostos desta invenção podem ser administrados oralmente, preferivelmente como uma forma de dosagem sólida, e em uma modalidade como uma cápsula, e ao mesmo tempo que a dose diária terapêuticamente eficaz total pode ser administrada em uma a quatro, ou uma a duas doses divididas por dia, geralmente, a dose terapêuticamente eficaz é administrada uma ou duas vezes ao dia, e em uma modalidade duas vezes ao dia. Os compostos desta invenção podem ser administrados em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 400 mg uma vez ao dia, e podem ser administrados em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 300 mg uma vez ao dia. Os compostos desta invenção são geralmente administrados em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 350 mg duas vezes ao dia, geralmente 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em uma modalidade de cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrados duas vezes ao dia, e em outra modalidade cerca de 100 mg administrados duas vezes ao dia.

Se o paciente está respondendo, ou é estável, após conclusão do ciclo de terapia, o ciclo de terapia pode ser repetido de acordo com o diagnóstico do médico versado. Na conclusão dos ciclos de terapia, o paciente pode ser continuado nos compostos desta invenção na mesma dose que foi administrada no protocolo de tratamento, ou, se a dose foi menor do que 200 mg duas vezes ao dia, a dose pode ser elevada para 200 mg duas vezes ao dia. Esta dose de manutenção pode ser continuada até o paciente progredir, ou não pode mais tolerar a dose (em cujo caso a dose pode ser reduzida e o paciente pode ser continuado na dose reduzida).

Os agentes quimioterápicos, utilizados com os compostos desta invenção, são administrados em suas dosagens normalmente prescritas durante o ciclo de tratamento (isto é, os agentes quimioterápicos são administrados de acordo com o padrão de prática para a administração destes fármacos). Por exemplo: (a) cerca de 30 a cerca de 300 mg/m² para os taxanos; (b) cerca de 30 a cerca de 100 mg/m² para Cisplatina; (c) AUC de cerca de 2 a cerca de 8 para Carboplatina; (d) cerca de 2 a cerca de 4 mg/m² para inibidores de EGF que são anticorpos; (e) cerca de 50 a cerca de 500 mg/m² para inibidores de EGF que são moléculas pequenas; (f) cerca de 1 a cerca de 10 mg/m² para inibidores de VEGF cinase que são anticorpos; (g) cerca de 50 a cerca de 2400 mg/m² para inibidores de VEGF que são moléculas pequenas; (h) cerca de 1 a cerca de 20 mg para SERMs; (i) cerca de 500 a cerca de 1250 mg/m² para os nucleosídeos antitumor 5-Fluorouracila, Gemcitabina e Capecitabina; (j) para o nucleosídeo antitumor Citarabina (Ara-C) 100-200 mg/m²/dia por 7 a 10 dias a cada 3 a 4 semanas, e doses elevadas para leucemia refratária e linfoma, isto é, 1 a 3 gm/m² durante uma hora a cada 12 horas durante 4-8 doses a cada 3 a quatro semanas; (k) para o nucleosídeo antitumor Fludarabine (F-ara-A) 10-25 mg/m²/dia a cada 3 a 4 semanas; (l) para o nucleosídeo antitumor Decitabina 30 a 75 mg/m² durante três dias a cada 6 semanas durante um máximo de 8 ciclos; (m) para o nucleosídeo antitumor Clorodeoxiadenosina (CdA, 2-CdA) 0,05-0,1 mg/kg/dia como infusão contínua durante até 7 dias a cada 3 a 4 semanas; (n) cerca de 1 a cerca de 100 mg/m² para epotilonas; (o) cerca de 1 a cerca de 350 mg/m² para inibidores de topoisomerase; (p) cerca de 1 a cerca de

50 mg/m² para alcalóides vinca; (q) para o antagonista de folato Metotrexato (MTX) 20-60 mg/m² por oral, IV ou IM a cada 3 a 4 semanas, o regime de dose intermediária é 80-250 mg/m² IV durante 60 minutos a cada 3 a 4 semanas, e o regime de dose elevada é 250-1000 mg/m² IV administrada com leucovorina a cada 3 a 4 semanas; (r) para o antagonista de folato Premetrexed (Alimta) 300-600 mg/m² (10 minutos de infusão IV dia 1) a cada 3 semanas; (s) para o inibidor de ribonucleotídeo redutase Hidroxiuréia (HU) 20-50 mg/kg/dia (como necessário para reduzir a contagem de células sanguíneas); (t) o composto coordenador de platina Oxaliplatina (Eloxatin) 50-100 mg/m² a cada 3 a 4 semanas (preferivelmente utilizado para tumores sólidos tal como câncer de pulmão de célula não pequena, câncer colorretal e câncer ovariano); (u) para a daunorrubicina de antraciclina 10-50 mg/m²/dia IV durante 3-5 dias a cada 3 a 4 semanas; (v) para a Doxorrubicina de antraciclina (Adriamicina) 50-100 mg/m² de infusão contínua IV durante 1-4 dias a cada 3 a 4 semanas, ou 10-40 mg/m² de IV semanalmente; (w) para a Idarrubicina de antraciclina 10-30 mg/m² diariamente durante 1-3 dias como uma infusão IV lenta durante 10-20 minutos a cada 3 a 4 semanas; (x) para o interferon biológico (Intron-A, Roferon) 5 a 20 milhões IU três vezes por semana; (y) para o interferon pegilado biológico (Peg-intron, Pegasys) 3 a 4 microgramas/kg/dia subcutânea crônica (até a liberação ou perda de atividade); (z) ao Rituximab biológico (Rituxan) (o anticorpo usado para linfoma de não-Hodgkin's) 200-400 mg/m² IV semanalmente durante 4 - 8 semanas durante 6 meses; (aa) para o agente de alquilação temozolomida 75 mg/m² a 250 mg/m², por exemplo, 150 mg/m², ou por exemplo, 200 mg/m², tal como 200 mg/m² durante 5 dias; e (bb) para o inibidor de MEK1 e/ou MEK2 PD0325901, 15 mg a 30 mg, por exemplo, 15 mg diariamente durante 21 dias a cada 4 semanas.

Gleevec pode ser utilizado oralmente em uma quantidade de cerca de 200 a cerca de 800 mg/dia.

30 Talidomida (e imidas relacionadas) pode ser usada oralmente em quantidades de cerca de 200 a cerca de 800 mg/dia, e pode ser continuamente dosada ou usada até reincidência ou toxicidade. Vide, por exemplo Mitsiades e outros, "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory tali-

domida analogs in human mieloma múltiplo cells; therapeutic implications", Blood, 99(12):4525-30, 15 de junho de 2002, a descrição do qual é incorporada aqui por referência a ele.

O inibidor de FPT Sarasar® (marca de lonifarnib) pode ser administrado oralmente (por exemplo, cápsula) em quantidades de cerca de 50 a cerca de 200 mg administrados duas vezes ao dia, ou em quantidades de cerca de 75 a cerca de 125 mg administrados duas vezes ao dia, ou em quantidades de cerca de 100 a cerca de 200 mg administrados duas vezes ao dia, ou em uma quantidade de cerca de 100 mg administrados duas vezes ao dia.

Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®], por exemplo, pode ser administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 100 mg/m² e em outro exemplo cerca de 60 a cerca de 80 mg/m². Em outro exemplo Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®] pode ser administrado uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 150 a cerca de 250 mg/m² e em outro exemplo cerca de 175 a cerca de 225 mg/m².

Em outro exemplo, Docetaxel (por exemplo, Taxotere[®]) pode ser administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 45 mg/m². Em outro exemplo Docetaxel (por exemplo, Taxotere[®]) pode ser administrado uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 100 mg/m².

Em outro exemplo Cisplatina pode ser administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 20 a cerca de 40 mg/m². Em outro exemplo Cisplatina pode ser administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 60 a cerca de 100 mg/m².

Em outro exemplo Carboplatina pode ser administrada uma vez por semana em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 2 a cerca de 3. Em outro exemplo Carboplatina podem ser administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 5 a cerca de 8.

Outras modalidades desta invenção são descritas abaixo. As modalidades foram numeradas para o propósito de tornar mais fácil referir-se às modalidades. O termo "em qualquer uma das Modalidades n^{os}" ou o ter-

mo "de qualquer das modalidades n^{os}", como utilizado abaixo, significa que a modalidade particular que utiliza aquele termo destina-se a abranger qualquer uma das modalidades referidas como se qualquer uma das referidas modalidades fossem individualmente descritas. "n^{os}" é uma abreviação para Números.

Modalidade nº 1 é direccionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, em que Q é seleccionado do grupo consistindo em substituintes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por exemplo, 2.16A ou 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 e 2.22.

Modalidade nº 2 é direccionada a um composto de fórmula 1.1 em que Q é seleccionado do grupo consistindo em substituintes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por exemplo, 2.16A ou 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 e 2.22.

Modalidade nº 3 é direccionada a um composto de fórmula 1.2 em que Q é seleccionado do grupo consistindo em substituintes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por exemplo, 2.16A ou 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 e 2.22.

Modalidade nº 4 é direccionada a um composto de fórmula 1.3 em que Q é seleccionado do grupo consistindo em substituintes 2.1, 2.2, 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 a 2.14, 2.15, 2.16 (por exemplo, 2.16A ou 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 e 2.22.

Modalidade nº 5 é direccionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.1.

Modalidade nº 6 é direccionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A)

em que substituinte Q é 2.2.

Modalidade nº 7 é direcionada a um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.3 (por exemplo, 2.3A, 2.3B ou 2.3C).

- 5 Modalidade nº 8 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.4 (por exemplo, 2.4A, 2.4B ou 2.4C).

- 10 Modalidade nº 9 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.5 (por exemplo, 2.5A, 2.5B ou 2.5C).

- 15 Modalidade nº 10 é direcionada a qualquer dos compostos de fórmulas a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.6 (por exemplo, 2.6A).

- 20 Modalidade nº 11 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.7.

- 25 Modalidade nº 12 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.8.

- 30 Modalidade nº 13 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.9.

- Modalidade nº 14 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.10.

Modalidade nº 15 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.11.

- 5 Modalidade nº 16 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.12.

- 10 Modalidade nº 17 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.13.

- 15 Modalidade nº 18 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.14.

- 20 Modalidade nº 19 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.A, 1.2, 1.2A, 1. ou 1.A) em que substituinte Q é 2.15.

Modalidade nº 20 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.16.

- 25 Modalidade nº 21 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.17 (por exemplo, 2,17A, 2,17B, 2,17C, 2,17D, ou 2,17E).

- 30 Modalidade nº 22 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.18.

Modalidade nº 23 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.19.

- 5 Modalidade nº 24 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.20.

- 10 Modalidade nº 25 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.21.

- 15 Modalidade nº 26 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é 2.22.

Modalidade nº 27 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.1.

- 20 Modalidade nº 28 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.2.

Modalidade nº 29 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.3.

Modalidade nº 30 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.6.

- 25 Modalidade nº 31 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.6A.

Modalidade nº 32 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.7A.

- 30 Modalidade nº 33 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.7B.

Modalidade nº 34 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.7C.

Modalidade nº 35 é direcionada a um composto de fórmula 1.3

em que substituinte Q é 2.17.

Modalidade nº 36 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.17A.

5 Modalidade nº 37 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.17B.

Modalidade nº 38 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.17C.

Modalidade nº 39 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.17D.

10 Modalidade nº 40 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é 2.17E.

Modalidade nº 41 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

20 Modalidade nº 42 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

25 Modalidade nº 43 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

30 Modalidade nº 44 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B, e 2,3C.

Modalidade nº 45 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A)

em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B, e 2,3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

5 Modalidade nº 46 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B, e 2,3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

10 Modalidade nº 47 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B, e 2,3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

15 Modalidade nº 48 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.17.

20 Modalidade nº 49 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

25 Modalidade nº 50 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

30

 Modalidade nº 51 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A)

em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 52 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 53 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.2, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 54 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.3A, 2.3B, 2.3C, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 55 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

Modalidade nº 56 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Modalidade nº 57 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou

1.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 58 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B e 2,3C.

5 Modalidade nº 59 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B e 2,3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

10 Modalidade nº 60 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B e 2,3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

15 Modalidade nº 61 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2,3A, 2,3B e 2,3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 62 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17.

20 Modalidade nº 63 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

Modalidade nº 64 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

25 Modalidade nº 65 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

30 Modalidade nº 66 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.1, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 67 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção

2.2, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

- 5 Modalidade nº 68 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.3A, 2.3B e 2.3C, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3)
- 10 cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 69 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

- 15 Modalidade nº 70 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Modalidade nº 71 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

- 20 Modalidade nº 72 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B e 2.3C.

- 25 Modalidade nº 73 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B e 2.3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

Modalidade nº 74 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B e 2.3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

- 30 Modalidade nº 75 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, 2.3A, 2.3B e 2.3C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 76 é direcionada a um composto de fórmula 1.3

em que substituinte Q é porção 2.17.

Modalidade nº 77 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

5 Modalidade nº 78 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Modalidade nº 79 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é porção 2.17, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

10 Modalidade nº 80 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.1, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

15 Modalidade nº 81 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.2, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

20 Modalidade nº 82 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.3A1, 2,3B e 2,3C, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

25 Modalidade nº 83 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2,7A, 2,7B e 2,7C.

30 Modalidade nº 84 é direcionada a um composto de fórmula 1.0,

preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

Modalidade nº 85 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Modalidade nº 86 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 87 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.6, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 88 é direcionada a um composto de fórmula 1.0, preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.7A, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 89 é direcionada a um composto de fórmula 1.0,

preferivelmente um composto de fórmula 1.0C1 e mais preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, (por exemplo, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 ou 1.3A) em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.7B e 2.7C, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 90 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C.

Modalidade nº 91 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

Modalidade nº 92 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

Modalidade nº 93 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H.

Modalidade nº 94 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.6, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 95 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.7A, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 ,

R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 96 é direcionada a um composto de fórmula 1.2 ou 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.7A e 2.7B, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

Modalidade nº 97 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C.

Modalidade nº 98 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

Modalidade nº 99 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

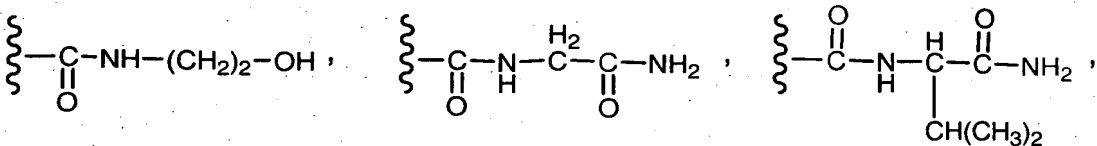
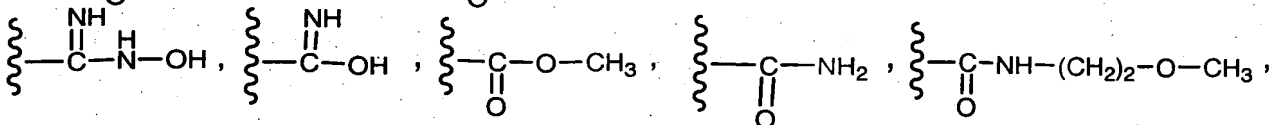
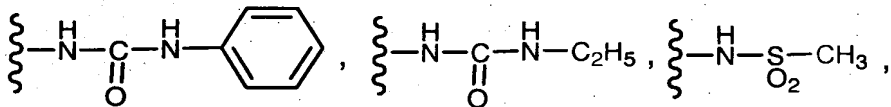
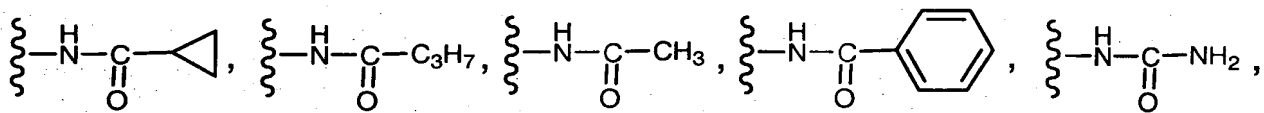
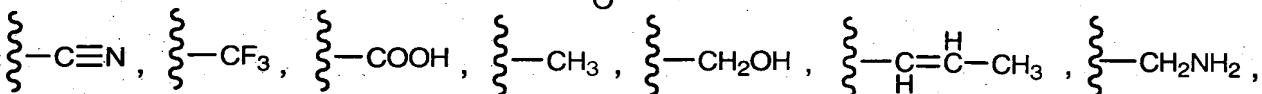
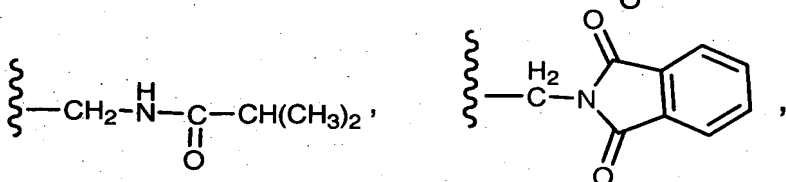
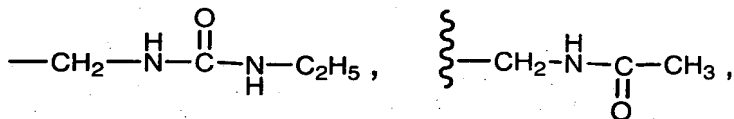
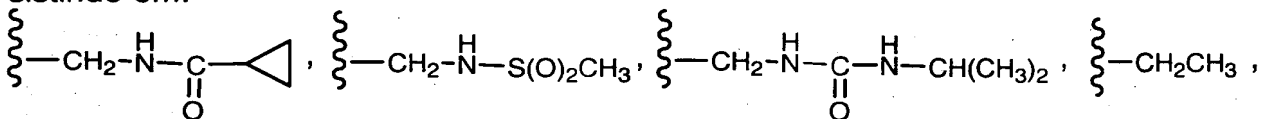
Modalidade nº 100 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6, 2.7A, 2.7B e 2.7C, e cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

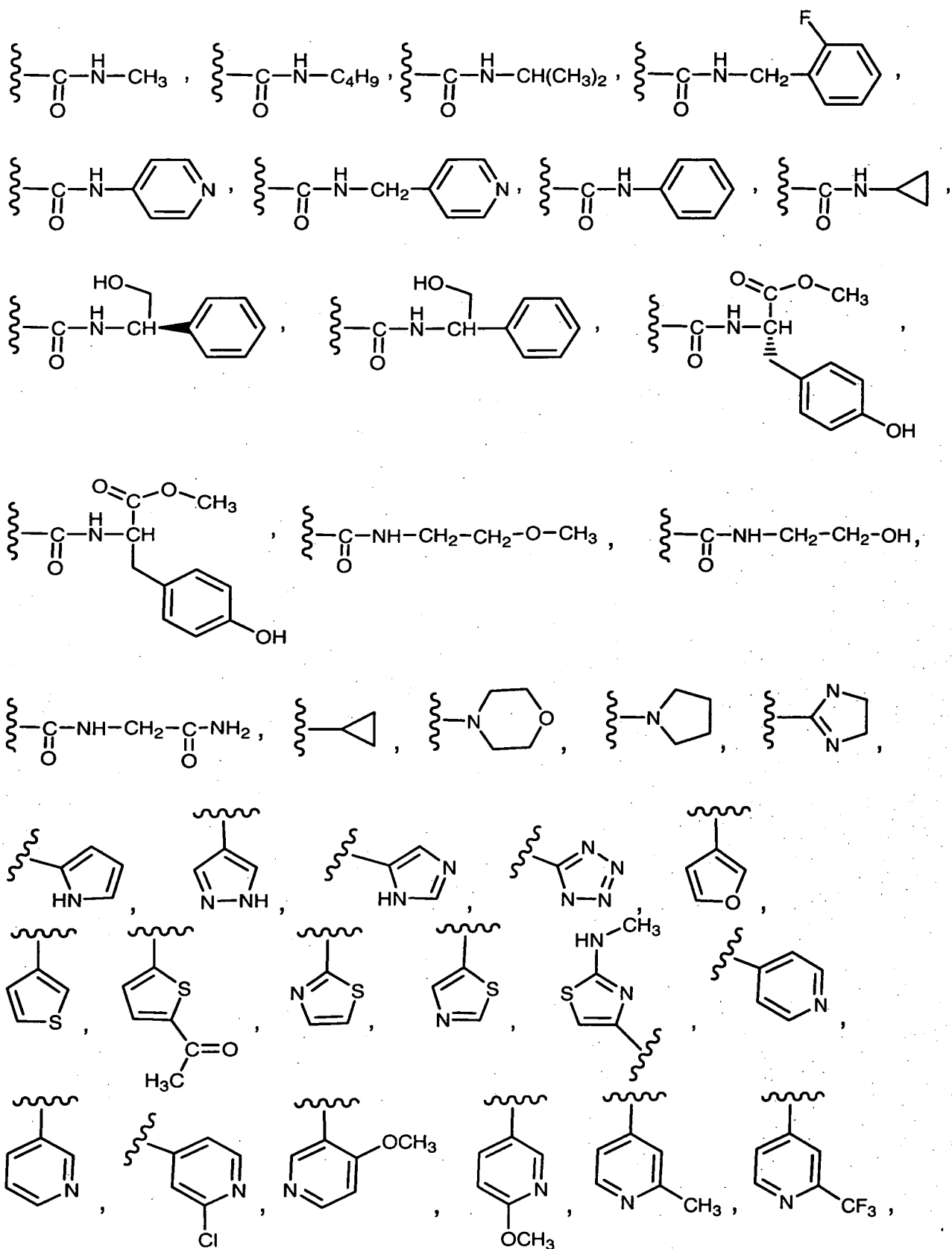
Modalidade nº 101 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.6, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

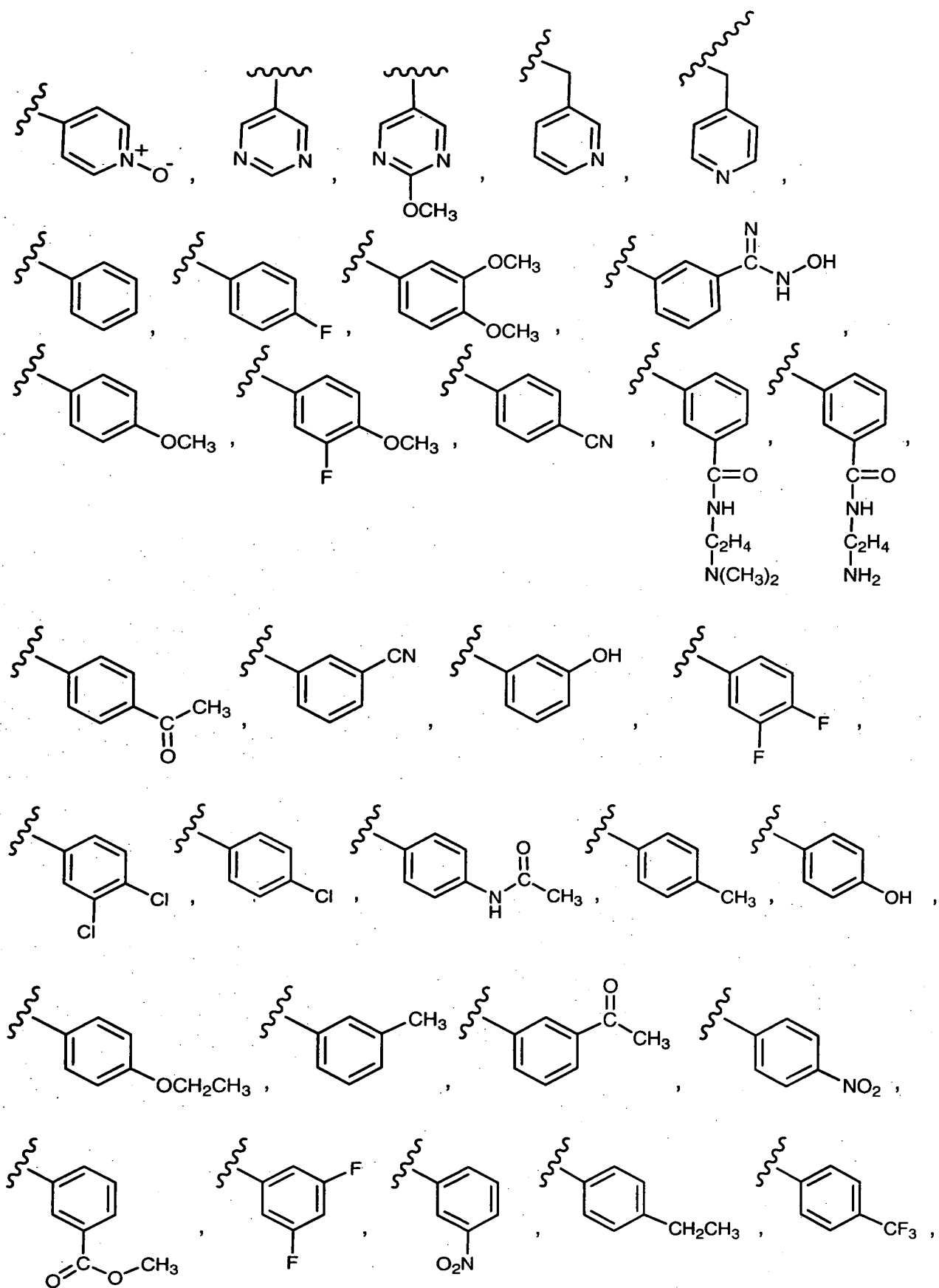
Modalidade nº 102 é direcionada a um composto de fórmula 1.3 em que substituinte Q é selecionado do grupo consistindo em: porção 2.7A, e: (1) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, ou (2) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila, ou (3) cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

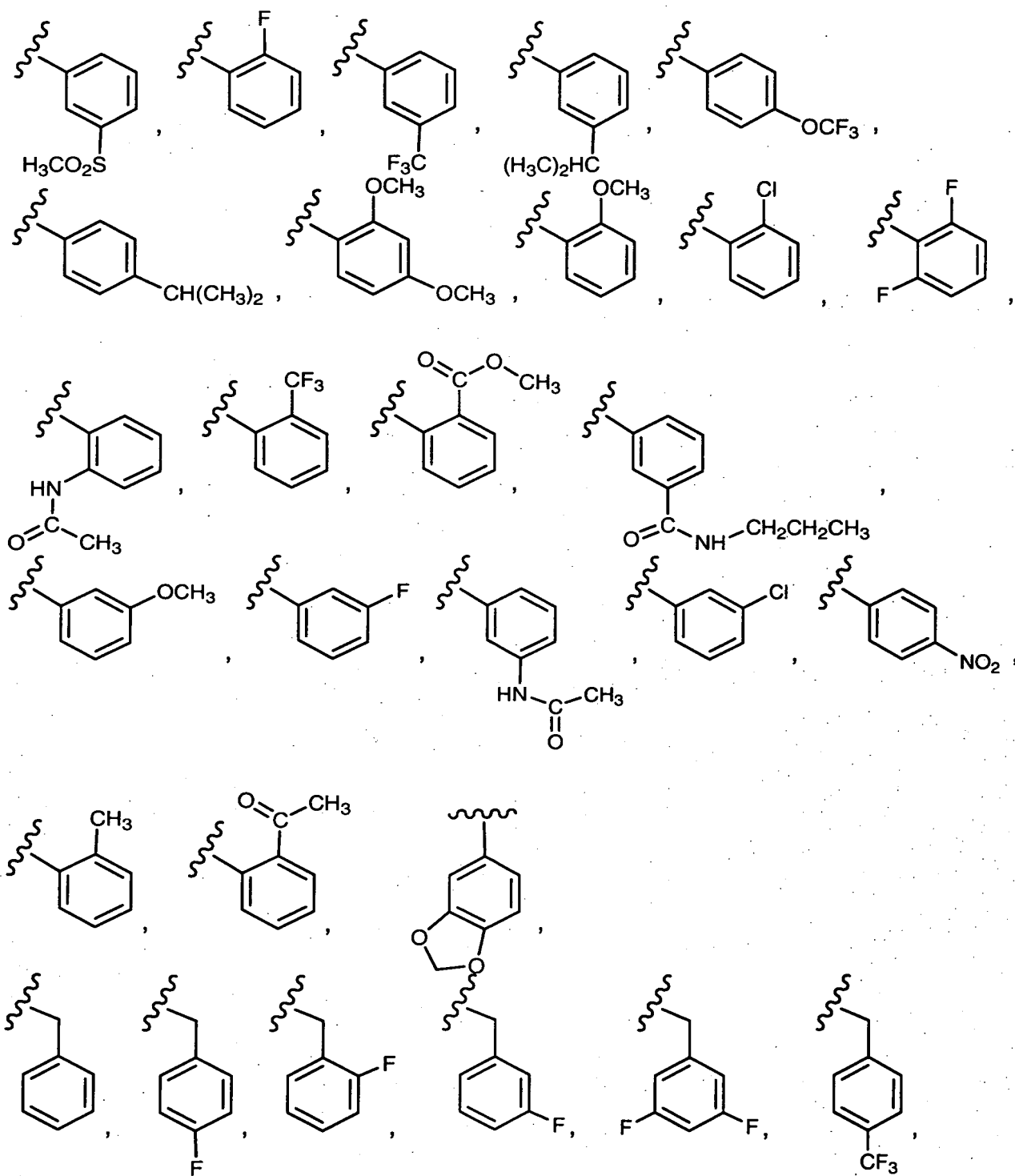
5

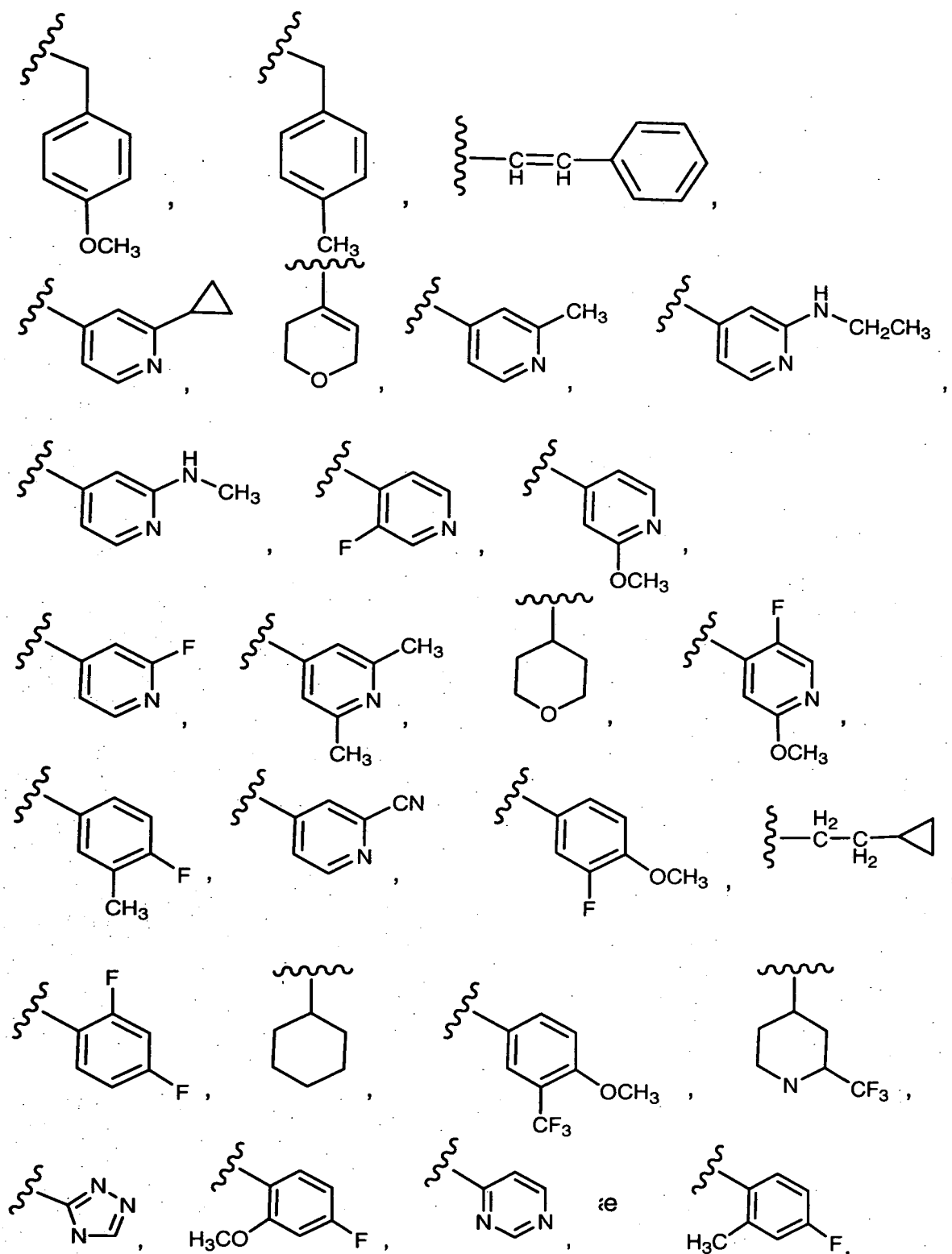
sistindo em:









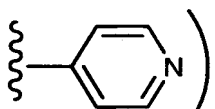


Modalidade nº 105 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R¹ é arila (por exemplo, fenila).

Modalidade nº 106 é direcionada a um composto de qualquer

uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é arila substituída (por exemplo, substituída fenila).

Modalidade nº 107 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é heteroarila (por exemplo, piridila, tal como

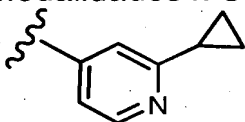


Modalidade nº 108 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é heteroarila substituída (por exemplo, substituída piridila).

Modalidade nº 109 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é piridila substituída com cicloalquila (por exemplo, ciclopropila).

Modalidade nº 110 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é piridila substituída com ciclopropila.

15 Modalidade nº 111 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é:



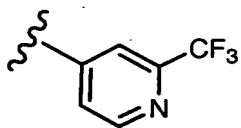
Modalidade nº 112 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é fenila substituída com halo.

20 Modalidade nº 113 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é fenila substituída com F.

Modalidade nº 114 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é p-F-fenila.

25 Modalidade nº 115 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é piridila substituída com $-CF_3$.

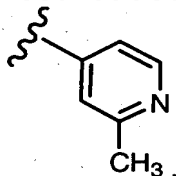
Modalidade nº 116 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R^1 é:



Modalidade nº 117 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R¹ é piridila substituída com alquila.

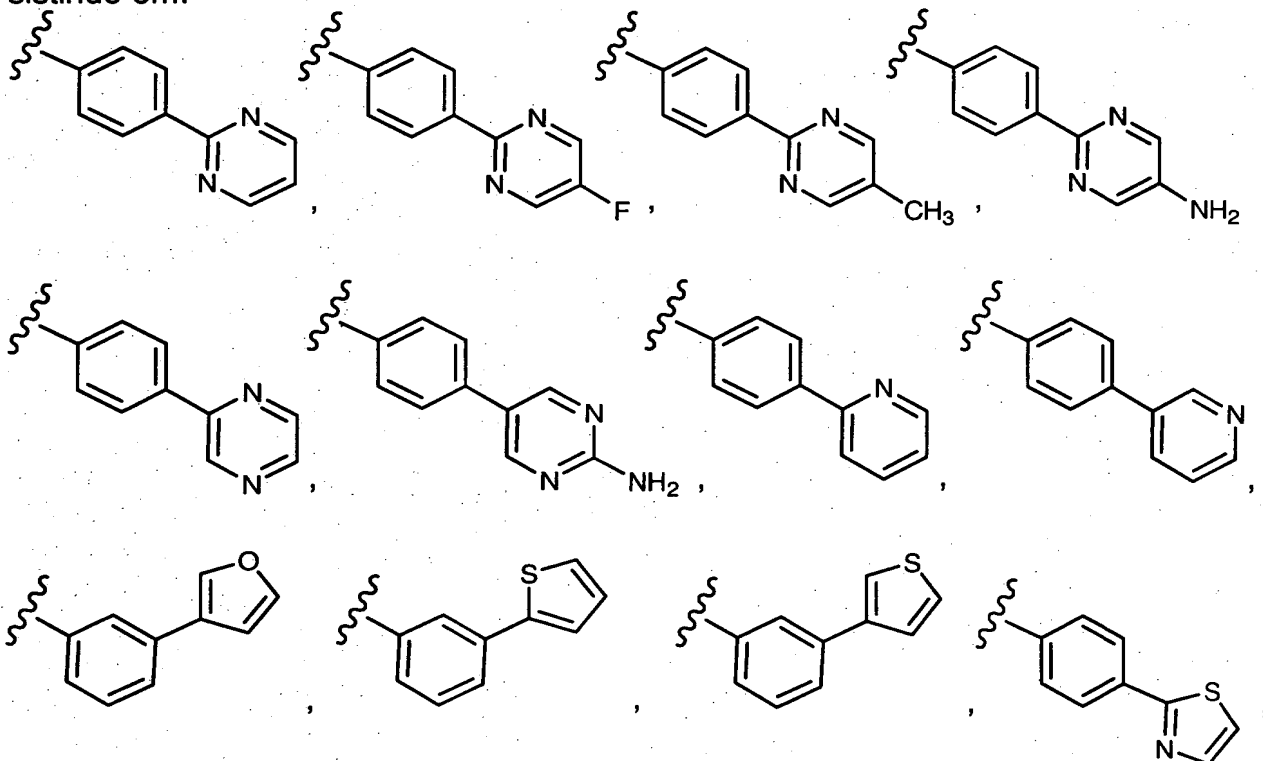
- 5 Modalidade nº 118 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R¹ é piridila substituída com metila.

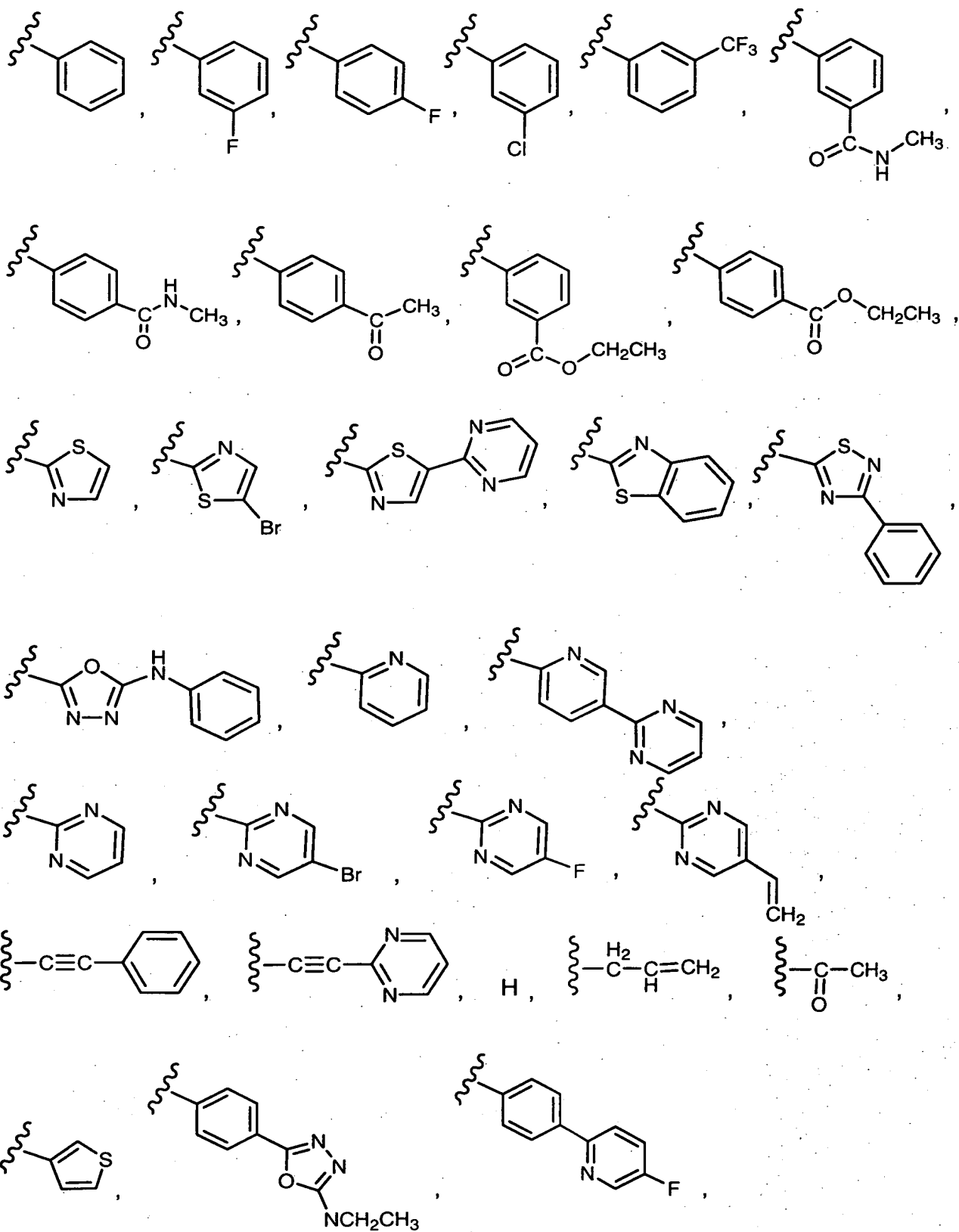
Modalidade nº 119 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103, em que R¹ é:

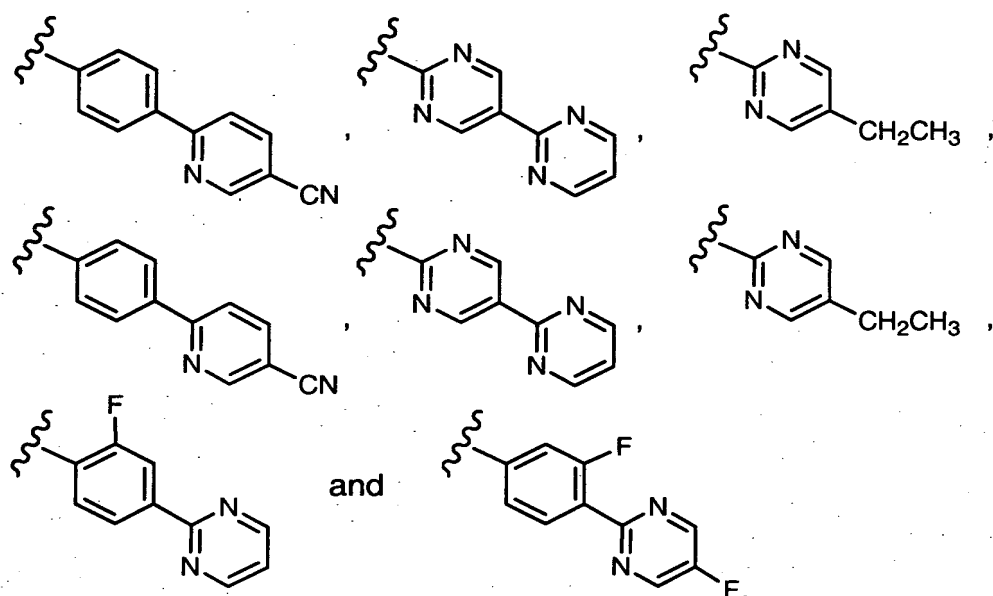


10

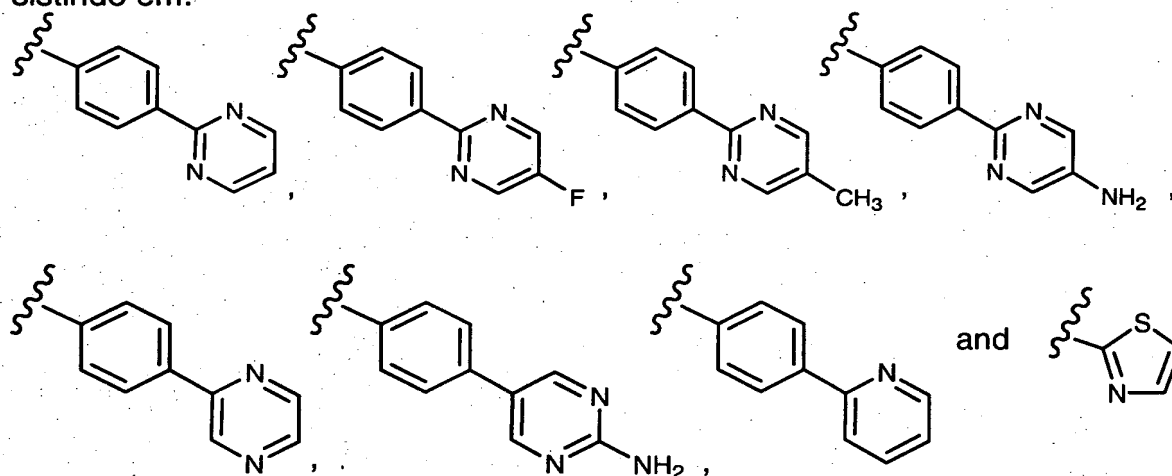
Modalidade nº 120 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R⁵ é selecionado do grupo consistindo em:



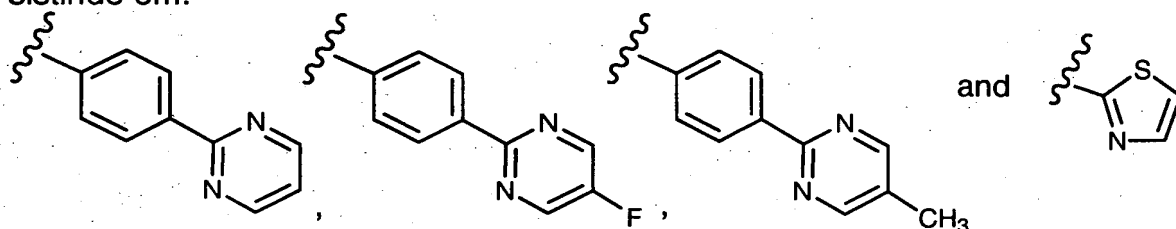




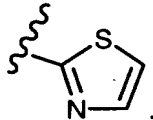
Modalidade nº 121 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R⁵ é selecionado do grupo consistindo em:



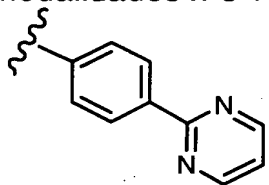
5 Modalidade nº 122 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R⁵ é selecionado do grupo consistindo em:



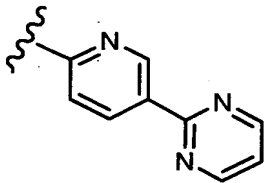
Modalidade nº 123 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R^5 é



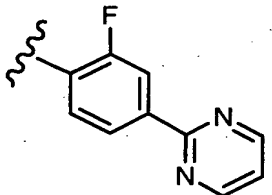
Modalidade nº 124 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R^5 é



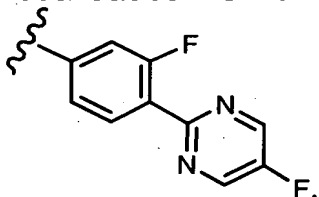
5 Modalidade nº 125 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R^5 é



Modalidade nº 126 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R^5 é



10 Modalidade nº 127 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R^5 é



15 Modalidade nº 128 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 103 em que R^1 é selecionado do grupo consistindo nos grupos R^1 de qualquer uma das modalidades nºs 105, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117 ou 118, e em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em nos grupos R^5 em qualquer uma das modalidades nºs 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125 ou 126.

Modalidade nº 129 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 128 em que R^2 é selecionado do grupo consistindo em H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ e $-\text{CH}_2\text{F}$.

5 Modalidade nº 130 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 128 em que R^2 é H.

Modalidade nº 131 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 128 em que R^2 é $-\text{OR}^{23}$ em que R^{23} é alquila.

Modalidade nº 132 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 128 em que R^2 é $-\text{OCH}_3$.

10 Modalidade nº 133 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 128 em que R^2 é $-\text{CN}$.

Modalidade nº 134 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 128 em que R^2 é $-\text{OCHF}_2$.

15 Modalidade nº 135 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 30, 32 a 35, 41, 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62 a 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 e 101 a 134 em que R^3 é

20 $-\text{CH}_3$, contanto que, como aqueles versados na técnica apreciação, Modalidade nº 135 não aplica-se a qualquer modalidade anterior em que R^3 já foi limitado a H.

Modalidade nº 136 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 30, 32 a 35, 41, 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62 a 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 e 101 a 134 em que R^4 é

25 $-\text{CH}_3$, contanto que, como aqueles versados na técnica apreciação, a Modalidade nº 135 não aplica-se a qualquer modalidade anterior em que R^4 já foi limitado a H.

30 Modalidade nº 137 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 15, 18 a 19, 21 a 30, 32 a 35, 41 a 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62, 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 e 101 a 134 em que R^6 é $-\text{CH}_3$, contanto que, como aqueles versados na técnica apreciação, a Modalidade nº 135 não aplica-se a qualquer modalidade anterior em que R^6 já foi limitado a H, ou em que R^6 está

ausente da fórmula (por exemplo, quando Q é 2.12, 2.13 ou 2.16).

Modalidade nº 138 é direcionada a um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 30, 32 a 35, 41, 42, 44 a 46, 48 a 50, 52 a 56, 58 a 60, 62 a 64, 66 a 70, 72 a 74, 76 a 78, 80 a 85, 87 a 92, 94 a 99 e 101 a 134 em que R⁷ é

–CH₃, contanto que, como aqueles versados na técnica apreciação, a Modalidade nº 135 não aplica-se a qualquer modalidade anterior em que R⁷ já foi limitado a H.

Modalidade nº 139 é direcionada a um composto selecionado do grupo consistindo nos compostos finais de Exemplos 1 a 610, e 611.

Modalidade nº 140 é direcionada a um composto selecionado do grupo consistindo nos compostos finais de Exemplos 6, 336, 412, 413, 462, 469, 480, 487, 489, e 571.

Modalidade nº 141 é direcionada a um composto selecionado do grupo consistindo nos compostos finais de Exemplos 1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 61, 88, 89, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 202, 203, 204, 205, 250, 251, 253, 254, 255, 256, 257, 258 e 259.

Modalidade nº 142 é direcionada ao composto final de Exemplo 6.
Modalidade nº 143 é direcionada ao composto final de Exemplo 183.

Modalidade nº 144 é direcionada ao composto final de Exemplo 184.

Modalidade nº 145 é direcionada ao composto final de Exemplo 186.

Modalidade nº 146 é direcionada ao composto final de Exemplo 188.

Modalidade nº 147 é direcionada ao composto final de Exemplo 189.

Modalidade nº 148 é direcionada ao composto final de Exemplo 190.

Modalidade nº 149 é direcionada ao composto final de Exemplo 191.

- Modalidade nº 150 é direcionada ao composto final de Exemplo
192.
- Modalidade nº 151 é direcionada ao composto final de Exemplo
193.
- 5 Modalidade nº 152 é direcionada ao composto final de Exemplo
336.
- Modalidade nº 153 é direcionada ao composto final de Exemplo
412.
- 10 413. Modalidade nº 154 é direcionada ao composto final de Exemplo
- Modalidade nº 155 é direcionada ao composto final de Exemplo
462.
- Modalidade nº 156 é direcionada ao composto final de Exemplo
469.
- 15 Modalidade nº 157 é direcionada ao composto final de Exemplo
480.
- Modalidade nº 158 é direcionada ao composto final de Exemplo
487.
- 20 489. Modalidade nº 159 é direcionada ao composto final de Exemplo
- Modalidade nº 160 é direcionada ao composto final de Exemplo
571.
- Modalidade nº 161 é direcionada a um composto de qualquer
uma das modalidades nºs 1 a 160 em forma pura e isolada.
- 25 Modalidade nº 162 é direcionada a uma composição farmacêutica
compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto (por
exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) de fórmula 1.0, preferi-
velmente um composto de fórmula 1.0C, e um veículo farmaceuticamente
aceitável.
- 30 Modalidade nº 163 é direcionada a uma composição farmacêutica
compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.0,
preferivelmente um composto de fórmula 1.0C, e um veículo farmaceutica-
mente aceitável.

Modalidade nº 164 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) de fórmula 1.1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- 5 Modalidade nº 165 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- Modalidade nº 166 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto (por
10 exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) de fórmula 1.2, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

 Modalidade nº 167 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.2 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- 15 Modalidade nº 168 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) de fórmula 1.3, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- Modalidade nº 169 é direcionada a uma composição farmacêutica
20 compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.3 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- Modalidade nº 170 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto (por
exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) de qualquer uma das
25 modalidades nºs 1 a 160 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

 Modalidade nº 171 é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 160 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- Modalidade nº 172 é direcionada a uma composição farmacêutica
30 compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) de Modalidade nº 161 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

 Modalidade nº 173 é direcionada a uma composição farmacêutica

compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Modalidade nº 161 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Modalidade nº 174 é direcionada a uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173 também compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) outro ingrediente ativo e farmacêuticamente ativo.

10 Modalidade nº 175 é direcionada a uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173 também compreendendo uma quantidade eficaz de outro (isto é, um outro) ingrediente farmacêuticamente ativo.

Modalidade nº 176 é direcionada a uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173 também compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) agente quimioterápico.

15 Modalidade nº 177 é direcionada a uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173 também compreendendo uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico.

20 Modalidade nº 178 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (preferivelmente fórmula 1.0C).

25 Modalidade nº 179 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.0 (preferivelmente fórmula 1.0C).

30 Modalidade nº 180 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.1.

Modalidade nº 181 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método com-

preendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.1.

5 Modalidade nº 182 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.2.

10 Modalidade nº 183 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.2.

15 Modalidade nº 184 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.3.

20 Modalidade nº 185 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula 1.3.

25 Modalidade nº 186 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161.

 Modalidade nº 187 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161.

30 Modalidade nº 188 é direcionada a um método de tratar câncer em qualquer uma das modalidades nºs 178 a 187 também compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) agente quimioterápico.

Modalidade nº 189 é direcionada a um método de tratar câncer em qualquer uma das modalidades nºs 178 a 187 também compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico.

5 Modalidade nº 190 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 177.

10 Modalidade nº 191 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173.

15 Modalidade nº 192 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173, em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um (1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) agente quimioterápico.

20 Modalidade nº 193 é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades nºs 162 a 173, em combinação com uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico.

25 Modalidade nº 194 é direcionada a um método de tratar câncer de qualquer uma das modalidades nºs 188, 189, 192 e 193 em que o agente quimioterápico é selecionado do grupo consistindo em: paclitaxel, docetaxel, carboplatina, cisplatina, gencitabina, tamoxifeno, herceptina, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, navelbina, IMC-1C11, SU5416 e SU6688.

30 Modalidade nº 195 é direcionada a um método de tratar câncer de qualquer uma das modalidades nºs 188, 189, 192 e 193 em que o agente quimioterápico é selecionado do grupo consistindo em: paclitaxel, docetaxel, carboplatina, cisplatina, navelbina, gencitabina, e herceptina.

Modalidade nº 196 é direcionada a um método de tratar câncer de qualquer uma das modalidades nºs 188, 189, 192 e 193 em que o agente

quimioterápico é selecionado do grupo consistindo em: Ciclofasfamida, 5-Fluorouracila, Temozolomida, Vincristina, Cisplatina, Carboplatina, e Gencitabina.

- 5 Modalidade nº 197 é direcionada a um método de tratar câncer de qualquer uma das modalidades nºs 188, 189, 192 e 193 em que o agente quimioterápico é selecionado do grupo consistindo em: Gencitabina, Cisplatina e Carboplatina.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo administrar ao referido paciente a quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), e quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGF) que são anticorpos, (4) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (5) inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que são anticorpos, (6) inibidores de VEGF cinase que são moléculas pequenas, (7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMs), (8) derivados de nucleosídeo antitumor, (9) epotilonas, (10) inibidores de topoisomerase, (11) alcalóides vinca, (12) anticorpos que são inibidores de integrinas $\alpha V\beta_3$, (13) antagonistas de folato, (14) inibidores de ribonucleotídeo redutase, (15) antraciclinas, (16) biológicos; (17) inibidores de angiogênese e/ou supressores de fator alfa de necrose de tumor (TNF-alfa) tal como talidomida (ou imida relacionada), (18) inibidores de Bcr/abl cinase, (19) inibidores de MEK1 e/ou MEK 2 que são moléculas pequenas, (20) inibidores de IGF-1 e IGF-2 que são moléculas pequenas, (21) inibidores de molécula pequena de RAF e BRAF cinases, (22) inibidores de molécula pequena de cinases dependente do ciclo celular tal como CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6, (23) agentes de alquilação, e (24) inibidores de farnesil proteína transferase (também conhecido como inibidores de FPT ou FTI (isto é, inibidores de transferência de farnesila)).

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo administrar ao referido paciente a quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos dois (por exemplo, 2 ou 3, ou 2, e geralmente 2) agentes diferentes antineoplásicos selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGF) que são anticorpos, (4) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (5) inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que são anticorpos, (6) inibidores de VEGF cinase que são moléculas pequenas, (7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMs), (8) derivados de nucleosídeo antitumor, (9) epotilonas, (10) inibidores de topoisomerase, (11) alcalóides vinca, (12) anticorpos que são inibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$, (13) antagonistas de folato, (14) inibidores de ribonucleotídeo redutase, (15) antraciclinas, (16) biológicos; (17) inibidores de angiogênese e/ou supressores de fator alfa de necrose de tumor (TNF-alfa) tal como talidomida (ou imida relacionada), (18) inibidores de Bcr/abl cinase, (19) inibidores de MEK1 e/ou MEK 2 que são moléculas pequenas, (20) inibidores de IGF-1 e IGF-2 que são moléculas pequenas, (21) inibidores de molécula pequena de RAF e BRAF cinases, (22) inibidores de molécula pequena de cinases dependente do ciclo celular tal como CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6, (23) agentes de alquilação, e (24) inibidores de farnesil proteína transferase (também conhecido como inibidores de FPT ou FTI (isto é, inibidores de transferência de farnesila)).

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e uns agentes antineoplásicos selecionados do grupo consistindo em: (1) inibidores de EGF que são anticorpos, (2) inibido-

res de EGF que são moléculas pequenas, (3) inibidores de VEGF que são anticorpos, e (4) inibidores de VEGF que são moléculas pequenas. Terapia de radiação pode também ser utilizada em conjunção com esta terapia de combinação acima, isto é, o método acima utilizando uma combinação de compostos da invenção e agentes antineoplásicos pode também compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de radiação.

Esta invenção também fornece um método de tratar leucemias (por exemplo, leucemia mieloide aguda (AML), e leucemia mieloide crônica (CML)) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161), e: (1) Gleevec e interferon para tratar CML; (2) Gleevec e interferon pegilado para tratar CML; (3) Gleevec para tratar CML; (4) um derivado de nucleosídeo antitumor (por exemplo, Ara-C) para tratar AML; ou (5) um derivado de nucleosídeo antitumor (por exemplo, Ara-C) em combinação com uma antraciclina para tratar AML.

Esta invenção também fornece um método de tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e: (1) um biológico (por exemplo, Rituxan); (2) um biológico (por exemplo, Rituxan) e um derivado de nucleosídeo antitumor (por exemplo, Fludarabine); ou (3) Genasense (anti-sentido a BCL-2).

Esta invenção também fornece um método de tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e: (1) um inibidor de proteossoma (por exemplo, PS-341 de Millenium); ou (2) Talidomida (ou imida relacio-

nada).

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agentes antineoplásicos selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) inibidores de EGF que são anticorpos, (4) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (5) inibidores de VEGF que são anticorpos, (6) inibidores de VEGF cinase que são moléculas pequenas, (7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivo, (8) derivados de nucleosídeo antitumor, (9) epotilonas, (10) inibidores de topoisomerase, (11) alcalóides vinca, e (12) anticorpos que são inibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agente antineoplásico selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) inibidores de EGF que são anticorpos, (4) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (5) inibidores de VEGF que são anticorpos, (6) inibidores de VEGF cinase que são moléculas pequenas, (7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivo, (8) derivados de nucleosídeo antitumor, (9) epotilonas, (10) inibidores de topoisomerase, (11) alcalóides vinca, e (12) anticorpos que são inibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tra-

tamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) 5 pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agente anti-neoplásico selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) derivados de nucleosídeo antitumor, (4) inibidores de topoisomerase, e (5) alcalóides vinca.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer de 10 pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) carboplatina, e (c) pacli- 15 taxel.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 20 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) cisplatina, e (c) gencitabina.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapeu- 25 ticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) carboplatina, e (c) gencitabina.

30 Esta invenção também fornece um método de tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2,

ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) Carboplatina, e (c) Docetaxel.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) uns agentes antineoplásicos selecionados do grupo consistindo em: (1) inibidores de EGF que são anticorpos, (2) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (3) inibidores de VEGF que são anticorpos, (4) inibidores de VEGF cinase que são moléculas pequenas.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer da cabeça e pescoço de célula escamosa, em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agente antineoplásico selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, e (2) compostos coordenadores de platina.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer da cabeça e pescoço de célula escamosa, em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agente antineoplásico selecionados do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, e (3) derivados de nucleosídeo antitumor (por exemplo, 5-Fluorouracil).

Esta invenção também fornece um método de tratar CML em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreen-

dendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161), (b) Gleevec, e (c) interferon (por exemplo, Intron-A).

- 5 Esta invenção também fornece um método de tratar CML em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) 10 Gleevec; e (c) interferon pegilado (por exemplo, Peg-Intron, e Pegasys).

- Esta invenção também fornece um método de tratar CML em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e (b) 15 Gleevec.

- Esta invenção também fornece um método de tratar CMML em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161). 20

- Esta invenção também fornece um método de tratar AML em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) um derivado de nucleosídeo anti-tumor (por exemplo, Citarabina (isto é, Ara-C)). 25

- 30 Esta invenção também fornece um método de tratar AML em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapeuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmen-

te 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) um derivado de nucleosídeo antitumor (por exemplo, Citarabina (isto é, Ara-C)), e (c) uma antraciclina.

5 Esta invenção também fornece um método de tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) Rituximab (Rituxan).

15 Esta invenção também fornece um método de tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (b) Rituximab (Rituxan), e (c) um derivado de nucleosídeo antitumor (por exemplo, Fludarabina (isto é, F-ara-A)).

20 Esta invenção também fornece um método de tratar linfoma de não-Hodgkin em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) Genasense (antisentido a BCL-2).

25 Esta invenção também fornece um método de tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) um inibidor de proteossoma (por exemplo, PS-341 (Millenium)).

30 Esta invenção também fornece um método de tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) um inibidor de proteossoma (por exemplo, PS-341 (Millenium)).

tiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em
5 qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) Talidomida ou imida relacionada.

Esta invenção também fornece um método de tratar mieloma múltiplo em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar quantidade terapêuticamente eficaz de: (a) pelo
10 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), e (b) Talidomida.

Esta invenção é também direcionada aos métodos de tratar câncer descritos aqui, particularmente aqueles descritos acima, em que além da
15 administração do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e agente antineoplásico, terapia de radiação é também administrada antes de, durante, ou após o ciclo de tratamento.

Esta invenção também fornece um método para tratar câncer (por
20 exemplo, câncer de pulmão, câncer de prótata e leucemias mielóides) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente (1) uma quantidade eficaz de pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
25 modalidades n^{os} 1 a 161), em combinação com (2) pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 2, ou 1) agente antineoplásico, agente que afeta o microtúbulo e/ou terapia de radiação.

Esta invenção também fornece um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de pelo
30 menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) em combinação com uma quantidade eficaz de

pelo menos um (por exemplo, 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1, e geralmente 1) inibidor de transdução de sinal.

Desse modo, em um exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®] é administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 100 mg/m², e em outro exemplo cerca de 60 a cerca de 80 mg/m², e (3) Carboplatina é administrada uma vez por semana em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 2 a cerca de 3.

Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e ainda em outro exemplo cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®] é administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 100 mg/m², e em outro exemplo cerca de 60 a cerca de 80 mg/m², e (3) Cisplatina é administrada uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 20 a cerca de 40 mg/m².

Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Docetaxel (por exemplo, Taxotere[□]) é administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 45 mg/m², e (3) Carboplatina é administrada uma vez por semana em uma

quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 2 a cerca de 3.

Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Docetaxel (por exemplo, Taxotere[□]) é administrado uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 45 mg/m², e (3) Cisplatina é administrada uma vez por semana em uma quantidade de cerca de 20 a cerca de 40 mg/m².

Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®]) é administrado uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 150 a cerca de 250 mg/m², e em outro exemplo cerca de 175 a cerca de 225 mg/m², e em todavia outro exemplo, 175 mg/m², e (3) Carboplatina é administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 5 a cerca de 8, e em outro exemplo 6.

Em outro exemplo de tratar câncer de pulmão de célula não pequena: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®]) é administrado uma vez a cada três semanas em uma quantidade de 175 mg/m², e (3) Carboplatina é administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade para fornecer uma AUC de 6.

Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em

uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®] é administrado uma
5 vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 150 a cerca de 250 mg/m², e em outro exemplo cerca de 175 a cerca de 225 mg/m², e (3) Cisplatina é administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 60 a cerca de 100 mg/m².

Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de
10 célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas
15 vezes ao dia, (2) Docetaxel (por exemplo, Taxotere[®] é administrado uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 100 mg/m², e (3) Carboplatina é administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 5 a cerca de 8.

20 Em outro exemplo (por exemplo, tratando câncer de pulmão de célula não pequena): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas
25 vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Docetaxel (por exemplo, Taxotere[□] é administrado uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 50 a cerca de 100 mg/m², e (3) Cisplatina é administrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade de cerca de 60 a cerca de 100 mg/m².

30 Em outro exemplo para tratar câncer de pulmão de célula não-pequena utilizando os compostos de fórmula 1.0, Docetaxel e Carboplatina: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de

cerca de 50 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Docetaxel (por exemplo, Taxotere[®] é administrado uma vez a cada três se-
5 manas em uma quantidade de cerca de 75 mg/m², e (3) Carboplatina é ad- ministrada uma vez a cada três semanas em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 6.

Em outro exemplo dos tratamentos de câncer de pulmão de célu- la não-pequena descritos acima, o Docetaxel (por exemplo, Taxotere[®] e Cis-
10 platina, o Docetaxel (por exemplo, Taxotere[®] e Carboplatina, o Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®] e Carboplatina, ou o Paclitaxel (por exemplo, Taxol[®] e Cisplatina são administrados no mesmo dia.

Em outro exemplo (por exemplo, CML): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a
15 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 200 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Gleevec é administrado em uma quantidade de cerca de 400 a cerca de 800 mg/dia oralmente, e (3) interfe- ron (Intron-A) é administrado em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 20 milhões IU três vezes por semana.

20 Em outro exemplo (por exemplo, CML): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 200 mg administrado duas vezes ao dia, (2) Gleevec é administrado em uma quantidade de cerca de 400 a cerca de 800 mg/dia oralmente, e (3) interfe-
25 ron pegilado (Peg-Intron ou Pegasys) é administrado em uma quantidade de cerca de 3 a cerca de 6 microgramas/kg/dia.

Em outro exemplo (por exemplo, linfoma de não-Hodgkin): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50
30 mg a cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, e (2) Genasense (anti-sentido a BCL-2) é administrado como uma infusão IV contínua em

uma dose de cerca de 2 a cerca de 5 mg/kg/dia (por exemplo, 3 mg/kg/dia) durante 5 a 7 dias a cada 3 a 4 semanas.

Em outro exemplo (por exemplo, mieloma múltiplo): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a
5 cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, e (2) o inibidor de proteossoma (por exemplo, PS-341 – Millenium) é administrado em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m² duas vezes semanalmente durante duas se-
10 manas consecutivas com um período de pausa de uma semana.

Em outro exemplo (por exemplo, mieloma múltiplo): (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg a
15 cerca de 200 mg duas vezes ao dia, e em outro exemplo cerca de 75 mg a cerca de 125 mg administrado duas vezes ao dia, e em todavia outro exemplo, cerca de 100 mg administrado duas vezes ao dia, e (2) a Talidomida (ou imida relacionada) é administrado oralmente em uma quantidade de cerca de 200 a cerca de 800 mg/dia, com a dosagem sendo contínua até a reinci-
20 dência ou toxicidade.

Em uma modalidade dos métodos de tratar câncer desta invenção, os agentes quimioterápicos são selecionados do grupo consistindo em: paclitaxel, docetaxel, carboplatina, cisplatina, gencitabina, tamoxifeno, herceptina, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, navelbina, IMC-1C11,
25 SU5416 e SU6688.

Em outra modalidade dos métodos de tratar câncer desta invenção, os agentes quimioterápicos são selecionados do grupo consistindo em: paclitaxel, docetaxel, carboplatina, cisplatina, navelbina, gencitabina, e herceptina.

30 Desse modo, uma modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das moda-

lidades n^{os} 1 a 161), um taxano, e um composto de coordenação de platina.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), um taxano, e um composto de coordenação de platina, em que o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, o referido taxano é administrado uma vez por semana por ciclo, e o referido composto coordenador de platina é administrado uma vez por semana por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é durante uma a quatro semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), um taxano, e um composto de coordenação de platina, em que o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, o referido taxano é administrado uma vez a cada três semanas por ciclo, e o referido composto coordenador de platina é administrado uma vez a cada três semanas por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é para uma a três semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), paclitaxel, e Carboplatina. Em outra modalidade, o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, o referido paclitaxel é administrado uma vez por semana por ciclo, e a referida carboplatina é administrada uma vez por semana por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é durante uma a quatro semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a

161), paclitaxel, e carboplatina. Em outra modalidade, o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, o referido paclitaxel é administrado uma vez a cada três semanas por ciclo, e a referida carboplatina é administrada uma vez a cada três semanas por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é para uma a três semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método para tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar diariamente a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), administrando a quantidade terapeuticamente eficaz de carboplatina uma vez por semana por ciclo, e administrando a quantidade terapeuticamente eficaz de paclitaxel uma vez por semana por ciclo, em que o tratamento é administrado durante uma a quatro semanas por ciclo. Em outra modalidade o referido composto de fórmula 1.0 é administrado duas vezes por dia. Em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados no mesmo dia, e em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados consecutivamente, e em outra modalidade a referida carboplatina é administrada após o referido paclitaxel.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método para tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar diariamente a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), administrando a quantidade terapeuticamente eficaz de carboplatina uma vez a cada três semanas por ciclo, e administrando a quantidade terapeuticamente eficaz de paclitaxel uma vez a cada três semanas por ciclo, em que o tratamento é administrado durante uma a três semanas. Em outra modalidade composto de fórmula 1.0 é administrado duas vezes por dia. Em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados no mesmo dia, e em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados consecutivamente, e em outra modalidade a referida carboplatina é administrada após o referido paclitaxel.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método para tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar cerca de 50 a cerca de 200 mg de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) duas vezes ao dia, administrando carboplatina uma vez por semana por ciclo em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 2 a cerca de 8 (e em outra modalidade cerca de 2 a cerca de 3), e administrando uma vez por semana por ciclo cerca de 60 a cerca de 300 mg/m² (e em outra modalidade cerca de 50 a 100 mg/m², e em todavia outra modalidade cerca de 60 a cerca de 80 mg/m²) de paclitaxel, em que o tratamento é administrado durante uma a quatro semanas por ciclo. Em outra modalidade o referido composto de fórmula 1.0 é administrado em quantidade de cerca de 75 a cerca de 125 mg duas vezes ao dia, e em outra modalidade cerca de 100 mg duas vezes ao dia. Em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados no mesmo dia, e em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados consecutivamente, e em outra modalidade a referida carboplatina é administrada após o referido paclitaxel.

Em outra modalidade, esta invenção é direcionada a um método para tratar câncer de pulmão de célula não-pequena em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar cerca de 50 a cerca de 200 mg de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) duas vezes ao dia, administrando carboplatina uma vez a cada três semanas por ciclo em uma quantidade para fornecer uma AUC de cerca de 2 a cerca de 8 (em outra modalidade cerca de 5 a cerca de 8, e em outra modalidade 6), e administrando uma vez a cada três semanas por ciclo cerca de 150 a cerca de 250 mg/m² (e em outra modalidade cerca de 175 a cerca de 225 mg/m², e em outra modalidade 175 mg/m²) de paclitaxel, em que o tratamento é administrado durante uma a três semanas. Em outra modalidade o referido composto de fórmula 1.0 é administrado em uma quantidade de cerca de 75 a cerca de 125 mg duas vezes ao dia, e em outra modalidade cerca de 100 mg duas vezes ao dia. Em outra modalidade a referida carboplatina e o referido pacli-

taxel são administrados no mesmo dia, e em outra modalidade a referida carboplatina e o referido paclitaxel são administrados consecutivamente, e em outra modalidade a referida carboplatina é administrada após o referido paclitaxel.

- 5 Outras modalidades desta invenção são direcionadas a métodos de tratar câncer como descrito nas modalidades acima (isto é, as modalidades direcionadas ao tratamento de câncer e ao tratamento de câncer de pulmão de célula não-pequena com um composto coordenador de taxano e platina) exceto que em lugar de paclitaxel e carboplatina os compostos co-
- 10 ordenadores de taxanos e platina usados juntos nos métodos são: (1) docetaxel (Taxotere®) e cisplatina; (2) paclitaxel e cisplatina; e (3) docetaxel e carboplatina. Em outra modalidade dos métodos desta invenção a cisplatina é usada em quantidades de cerca de 30 a cerca de 100 mg/m². Na outra modalidade dos métodos desta invenção docetaxel é usado em quantidades
- 15 de cerca de 30 a cerca de 100 mg/m².

- Em outra modalidade esta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades
- 20 n^{os} 1 a 161), um taxano, e um inibidor de EGF que é um anticorpo. Em outra modalidade o taxano usado é paclitaxel, e o inibidor de EGF é um anticorpo de HER2 (Em uma modalidade Herceptina) ou Cetuximab, e em outra modalidade Herceptina é usada. A duração do tratamento, e as quantidades e administração do referido composto de fórmula 1.0 e o taxano são como
- 25 descrito nas modalidades acima. O inibidor de EGF que é um anticorpo é administrado uma vez por semana por ciclo, e em outra modalidade é administrado no mesmo dia como o taxano, e em outra modalidade é administrado consecutivamente com o taxano. Por exemplo, Herceptina é administrado em uma carga de dose de cerca de 3 a cerca de 5 mg/m² (em outra modalidade cerca de 4 mg/m²), e em seguida é administrada em uma dose de manutenção de cerca de 2 mg/m² uma vez por semana por ciclo durante o res-
- 30 tante do ciclo de tratamento (geralmente o ciclo é 1 a 4 semanas). Em uma modalidade o câncer tratado é câncer de mama.

Em outra modalidade esta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), (2) um taxano, e (3) uns agentes antineoplásicos selecionados do grupo consistindo em: (a) um inibidor de EGF que é uma molécula pequena, (b) a inibidor de VEGF que é um anticorpo, e (c) a VEGF cinase inibitor que é uma molécula pequena. Em outra modalidade, o taxano paclitaxel ou docetaxel é usado. Em outra modalidade o agente antineoplásico é selecionado do grupo consistindo em: tarceva, lressa, bevacizumab, SU5416, SU6688 e BAY 43-9006. A duração do tratamento, e as quantidades e administração do referido composto de fórmula 1.0 e o taxano são como descritos nas modalidades acima. O inibidor de VEGF cinase que é um anticorpo é geralmente administrado uma vez por semana por ciclo. O EGF e inibidores de VEGF que são moléculas pequenas são geralmente administrados diariamente por ciclo. Em outra modalidade, o inibidor de VEGF que é um anticorpo é administrado no mesmo dia como o taxano, e em outra modalidade é administrado concomitantemente com o taxano. Em outra modalidade, quando o inibidor de EGF que é uma molécula pequena ou o inibidor de VEGF que é uma molécula pequena é administrado no mesmo dia como o taxano, a administração é concomitantemente com o taxano. O inibidor de EGF ou VEGF cinase é geralmente administrado em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 500 mg/m².

Em outra modalidade esta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), derivado de nucleosídeo antitumor, e um composto de coordenação de platina.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades

n^{os} 1 a 161), um derivado de nucleosídeo antitumor, e um composto de coordenação de platina, em que o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, o referido derivado de nucleosídeo antitumor é administrado uma vez por semana por ciclo, e o referido composto coordenador de platina é administrado uma vez por semana por ciclo. Embora o tratamento possa ser durante uma a quatro semanas por ciclo, em uma modalidade o tratamento é durante uma a sete semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), um derivado de nucleosídeo antitumor, e um composto de coordenação de platina, em que o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, o referido um derivado de nucleosídeo antitumor é administrado uma vez por semana por ciclo, e o referido composto coordenador de platina é administrado uma vez a cada três semanas por ciclo. Embora o tratamento possa ser durante uma a quatro semanas por ciclo, em uma modalidade o tratamento é durante uma a sete semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), gencitabina, e cisplatina. Em outra modalidade, o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, a referida gencitabina é administrada uma vez por semana por ciclo, e a referida cisplatina é administrada uma vez por semana por ciclo. Em uma modalidade o tratamento é durante uma a sete semanas por ciclo.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), gencitabina, e cisplatina. Em outra modalidade, o referido composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, a referida gencitabina é admi-

nistrada uma vez por semana por ciclo, e a referida cisplatina é administrada uma vez a cada três semanas por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é durante uma a sete semanas.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), gencitabina, e carboplatina. Em outra modalidade o referido
10 composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, a referida gencitabina é administrada uma vez por semana por ciclo, e a referida carboplatina é administrada uma vez por semana por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é durante uma a sete semanas por ciclo.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), gencitabina, e Carboplatina. Em outra modalidade o referido
20 composto de fórmula 1.0 é administrado todo dia, a referida gencitabina é administrada uma vez por semana por ciclo, e a referida carboplatina é administrada uma vez a cada três semanas por ciclo. Em outra modalidade o tratamento é durante uma a sete semanas por ciclo.

Nas modalidades acima utilizando gencitabina, o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e o composto coordenador de platina são administrados como
25 descrito acima para as modalidades utilizando taxanos. Gencitabina é administrada em uma quantidade de cerca de 500 a cerca de 1250 mg/m². Em uma modalidade a gencitabina é administrada no mesmo dia como o composto coordenador de platina, e em outra modalidade consecutivamente com o composto coordenador de platina, e em outra modalidade a gencitabina é administrada após o composto coordenador de platina.
30

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar câncer em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente o composto de fórmula 1.0 (por e-

xemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e uns agentes antineoplásicos selecionados de: (1) inibidores de EGF que são anticorpos, (2) inibidores de EGF que são moléculas pequenas, (3) inibidores de VEGF que são anticorpos, e (4) inibidores de VEGF cinase que são moléculas pequenas todos como descrito acima. O tratamento é durante uma a sete semanas por ciclo, e geralmente durante uma a quatro semanas por ciclo. O composto de fórmula 1.0 é administrado da mesma maneira como descrito acima para as outras modalidades desta invenção. Os agentes antineoplásicos de molécula pequena são geralmente administrados diariamente, e os agentes antineoplásicos de anticorpo são geralmente administrados uma vez por semana por ciclo. Em uma modalidade os agentes antineoplásicos são selecionados do grupo consistindo em: Herceptina, Cetuximab, Tarceva, Iressa, Bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688 e BAY 43-9006.

Nas modalidades desta invenção em que um composto coordenador de platina é usado bem como pelo menos um outro agente antineoplásico, e estes fármacos são administrados consecutivamente, o composto coordenador de platina é geralmente administrado após os outros agentes antineoplásicos terem sido administrados.

Outras modalidades desta invenção incluem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de radiação ao paciente além da administração de um composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. n^{os} 1 a 161) e agentes antineoplásicos nas modalidades descritas acima. Radiação é administrado de acordo com técnicas e protocolos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos dois diferentes agentes quimioterápicos e um veículo farmacêuticamente aceitável para administração intravenosa. Preferivelmente o veículo farmacêuticamente aceitável é uma solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) ou uma solução de dextrose (por exemplo, dextrose a 5%).

Outra modalidade desta invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula 1.0 (por exemplo,

como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos dois diferentes agentes antineoplásicos e um veículo farmacêuticamente aceitável para administração intravenosa. Preferivelmente o veículo farmacêuticamente aceitável é uma solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) ou
5 uma solução de dextrose (por exemplo, dextrose a 5%).

Outra modalidade desta invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos
10 uns agentes antineoplásicos e um veículo farmacêuticamente aceitável para administração intravenosa. Preferivelmente o veículo farmacêuticamente aceitável é uma solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) ou uma solução de dextrose (por exemplo, dextrose a 5%).

Outras modalidades desta invenção são direcionadas ao uso de uma combinação de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1
15 a 161) e fármacos para o tratamento de câncer de mama, isto é, esta invenção é direcionada a uma terapia de combinação para o tratamento de câncer de mama. Aqueles versados na técnica apreciarão que os compostos de fórmula 1.0 e fármacos são geralmente administrados como composições
20 farmacêuticas individuais. O uso de uma composição farmacêutica compreendendo mais do que um fármaco inclui-se no escopo desta invenção.

Desse modo, outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar (ou prevenir) câncer de mama (isto é, câncer de mama pós-menopausa e pré-menopausa, por exemplo, câncer de mama depen-
25 dente de hormônio) em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao referido paciente a quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e a quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente anti-
30 hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase, (b) antiestrogênios, e (c) análogos de LHRH; e o referido tratamento opcionalmente incluindo a administração de pelo menos um agente quimioterápico.

O composto de fórmula 1.0 é preferivelmente administrado oralmente, e em uma modalidade é administrado em forma de cápsula.

Exemplos de inibidores de aromatase incluem porém não estão limitados a: Anastrozol (por exemplo, Arimidax), Letrozol (por exemplo, Femara), Exemestano (Aromasin), Fadrozol e Formestano (por exemplo, Lentaron).

Exemplos de antiestrogênios incluem porém não estão limitados a: Tamoxifeno (por exemplo, Nolvadex), Fulvestrant (por exemplo, Faslodex), Raloxifeno (por exemplo, Evista), e Acolbifeno.

Exemplos de análogos de LHRH incluem porém não estão limitados a: Goserelina (por exemplo, Zoladex) e Leuprolida (por exemplo, Acetato de Leuprolida, tal como Lupron ou Lupron Depot).

Exemplos de agentes quimioterápicos incluem porém não estão limitados a: Trastuzumab (por exemplo, Herceptina), Gefitinib (por exemplo, Iressa), Erlotinib (por exemplo, Erlotinib HCl, tal como Tarceva), Bevacizumab (por exemplo, Avastina), Cetuximab (por exemplo, Erbitux), e Bortezomib (por exemplo, Velcade).

Preferivelmente, quando mais do que um agente anti-hormonal é usado, cada agente é selecionado de uma categoria diferente de agente. Por exemplo, um agente é um inibidor de aromatase (por exemplo, Anastrozol, Letrozol, ou Exemestano) e um agente é um antiestrogênio (por exemplo, Tamoxifeno ou Fulvestrant).

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase, (b) antiestrogênios, e (c) análogos de LHRH; e administrando uma quantidade eficaz de pelo menos uns agentes quimioterápicos.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal

tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase, (b) antiestrogênios, e (c) análogos de LHRH.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase, e (b) antiestrogênios.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase e (b) antiestrogênios; e pelo menos um agente quimioterápico.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos um inibidor de aromatase.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das

modalidades n^{os} 1 a 161), pelo menos um inibidor de aromatase, e pelo menos um agente quimioterápico.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapêuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); e (2) pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase que são selecionados do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol e Formestano, (b) antiestrogênios que são selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e (c) análogos de LHRH que são selecionados do grupo consistindo em: Goserelina e Leuprolida; e administrando uma quantidade eficaz de pelo menos um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapêuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); e (2) pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase que são selecionados do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol e Formestano, (b) antiestrogênios que são selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e (c) análogos de LHRH que são selecionados do grupo consistindo em: Goserelina e Leuprolida.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapêuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das

modalidades n^{os} 1 a 161); e (2) pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase que são selecionados do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol e Formestano, e (b) antiestrogênios que são selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); e (2) pelo menos um agente anti-hormonal selecionado do grupo consistindo em: (a) inibidores de aromatase que são selecionados do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol e Formestano, (b) antiestrogênios que são selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno; e administrando uma quantidade eficaz de pelo menos um agente quimioterápicos são selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); e (2) pelo menos um inibidor de aromatase selecionados do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol e Formestano.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); (2) pelo menos um inibidor de aromatase que é selecionado do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fa-

drozol e Formestano; e (3) administrando uma quantidade eficaz de pelo menos um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); (2) pelo menos um inibidor de aromatase; e (3)
10 pelo menos um análogo de LHRH.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
15 modalidades n^{os} 1 a 161); (2) pelo menos um antiestrogênio; e (3) pelo menos um análogo de LHRH.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal
20 tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); (2) pelo menos um inibidor de aromatase que é selecionado do grupo consistindo em Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fardrozol e Formestano; e (3) pelo menos um análogo de LHRH que é selecionado do grupo consistindo em: Goserelina e Leuprolida.
25

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de: (1) pelo menos um (por exemplo, um)
30 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161); (2) pelo menos um antiestrogênio que é selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acol-

bifeno; e (3) pelo menos um análogo de LHRH que é selecionado do grupo consistindo em: Goserelina e Leuprolida.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Anastrozol.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Letrazol.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Exemestano.

20 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Fadrozol.

25 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Formestano.

30 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de

tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Tamoxifeno.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) Fulvestrant.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Raloxifeno.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Acolbifeno.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Goserelina.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) com-

posto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Leuprolida.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, e um antiestrogênio selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, e um antiestrogênio selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno.

20 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, e um antiestrogênio selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno.

25 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, e um antiestrogênio selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno.

30 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quanti-

dade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, e um antiestrogênio selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
10 modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, e Tamoxifeno.

 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
15 modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, e Tamoxifeno.

 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
20 modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, e Tamoxifeno.

 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
25 modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, e Tamoxifeno.

 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de
30 tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das

modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, e Tamoxifeno.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, e Fulvestrant.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, e Fulvestrant.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161), Exemestano, e Fulvestrant.

20 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, e Fulvestrant.

25 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, e Fulvestrant.

30 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal

tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quanti-

5 dade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Tamoxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fulvestrant, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

25 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Raloxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

30 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) com-

posto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), Acolbifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

- 5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 10 modalidades nºs 1 a 161), Goserelina, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal
- 15 tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades nºs 1 a 161), Leuproleina, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.
- 20

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 25 modalidades nºs 1 a 161), Anastrozol, um antiestrogênio selecionado do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

- 30 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) com-

posto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, um antiestrogênio selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, um antiestrogênio selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, um antiestrogênio selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, um antiestrogênio selecionados do grupo consistindo em: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, e Acolbifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de

tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, Tamoxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, Tamoxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, Tamoxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, Tamoxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal

tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, Tamoxifeno, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, Fulvestrant, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, Fulvestrant, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, Fulvestrant, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quanti-

dade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Fadrozol, Fulvestrant, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Formestano, Fulvestrant, e um agente quimioterápico selecionados do grupo consistindo em: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, e Bortezomib.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Tamoxifeno.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina, e Fulvestrant.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina, e Raloxifeno.

Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal

tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Acolbifeno.

- 5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 10 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida, e Tamoxifeno.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 15 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida, e Fulvestrant.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 20 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida, e Raloxifeno.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 25 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Acolbifeno.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 30 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Acolbifeno.

modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Anastrozol.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Letrozol.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Exemestano.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Fadrozol.

20 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Goserelina e Formestano.

25 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Anastrozol.

30 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal

tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Letrozol.

- 5 Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 10 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Exemestano.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 15 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Fadrozol.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 20 modalidades n^{os} 1 a 161), Leuprolida e Formestano.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 25 modalidades n^{os} 1 a 161) e Anastrozol.

- Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das
- 30

modalidades n^{os} 1 a 161) e Letrozol.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Exemestano.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Tamoxifeno.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e Fulvestrant.

20 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, e Fulvestrant.

25 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I (por exemplo, um), Letrozol, e Fulvestrant.

30 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma

quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, e Fulvestrant.

5 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Anastrozol, e Tamoxifeno.

10 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Letrozol, e Tamoxifeno.

15 Outra modalidade desta invenção é direcionada ao tratamento ou prevenção de câncer de mama em um paciente em necessidade de tal tratamento, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um (por exemplo, um) composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), Exemestano, e Tamoxifeno.

Outras modalidades desta invenção são direcionadas a qualquer das modalidades acima descritas para o tratamento de câncer de mama em que o agente quimioterápico é Trastuzumab.

25 Outras modalidades desta invenção são direcionadas a qualquer das modalidades acima descritas para o tratamento ou prevenção de câncer de mama em que o método é direcionado ao tratamento de câncer de mama.

30 O composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), agentes anti-hormonais e agentes quimioterápicos podem ser administrados concomitantemente ou sequencialmente.

Os agentes anti-hormonais e agentes quimioterápicos opcionais

são administrados de acordo com seus protocolos, quantidades de dosagem, e formas de dosagem que são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, a Physician's Desk Reference ou literatura publicada). Por exemplo, para Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Leuprolida e Goserelina, vide a Physician's Desk Reference, 57^a Edição, 2003, publicado por Thomas PDR em Montvale, N.J. 07645-1742, a descrição do qual é incorporada aqui por referência a ele.

Em geral, nas modalidades direcionadas aos métodos de tratar câncer de mama: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) pode ser administrado diariamente (por exemplo, uma vez por dia, e em uma modalidade duas vezes ao dia), (2) os inibidores de aromatase podem ser administrados de acordo com o protocolo conhecido para o inibidor de aromatase usado (por exemplo, uma vez por dia), (3) os antiestrogênios podem ser administrados de acordo com o protocolo conhecido para o antiestrogênio usado (por exemplo, de uma vez ao dia a uma vez ao mês), (4) os análogos de LHRH podem ser administrados de acordo com o protocolo conhecido para o análogo de LHRH usado (por exemplo, uma vez ao mês a uma vez a cada três meses), e (5) o agente quimioterápico pode ser administrado de acordo com o protocolo conhecido para o agente quimioterápico usado (por exemplo, de uma vez ao dia a uma vez por semana).

Terapia de radiação, se administrada nos tratamentos acima para câncer de mama, é geralmente administrado de acordo com protocolos conhecidos antes da administração do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), agentes anti-hormonais e agente quimioterápicos opcionais.

Tratamento de acordo com os métodos de tratar câncer de mama é contínuo (isto é, uma escala de dosagem contínua é seguida). O tratamento é continuado até obter uma resposta completa, ou até o médico experiente determinar que o paciente não está beneficiando-se do tratamento (por exemplo, quando existe progressão da doença).

O protocolo de tratamento contínuo para câncer de mama pode ser alterado para uma escala de tratamento descontínuo se, no diagnóstico

do médico versado, o paciente se beneficiaria de uma escala de tratamento descontínuo com um ou mais dos fármacos administrados. Por exemplo, o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) pode ser administrado utilizando uma escala de tratamento descontínua, ao mesmo tempo os fármacos restantes utilizados no tratamento são administrados como aqui descrito. Um exemplo de um protocolo de tratamento descontínuo para o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é um ciclo de repetição de três semanas com o composto de fórmula 1.0 seguido por uma semana sem o composto de fórmula 1.0.

Após uma completa resposta ser obtida com o tratamento de câncer de mama, a terapia de manutenção com o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) pode ser continuada utilizando a dosagem descrita nos métodos desta invenção. Terapia de manutenção pode também incluir a administração dos agentes anti-hormonais utilizando a dosagem descrita nos métodos desta invenção. Terapia de manutenção pode justamente ser com os agentes anti-hormonais. Por exemplo, após uma completa resposta ser obtida, um inibidor de aromatase (por exemplo, Anastrozol, Letrozol ou Exemestano) pode ser continuado durante até cinco anos. Ou, por exemplo, um antiestrogênio, por exemplo, Tamoxifeno, pode ser usado durante até cinco anos após uma completa resposta ser obtida. Ou, por exemplo, um antiestrogênio (por exemplo, Tamoxifen) pode ser usado durante até cinco anos após uma completa resposta ser obtida seguida pelo uso de um inibidor de aromatase (por exemplo, Anastrozol, Letrozol ou Exemestano) durante até cinco anos.

Nas modalidades direcionadas ao tratamento de câncer de mama descrito acima, o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é administrado continuamente em uma dose diária total de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg. Geralmente esta quantidade é administrada em doses divididas, e em uma modalidade esta quantidade é administrada duas vezes ao dia. Em uma modalidade o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é dosado duas vezes ao dia em uma quanti-

- dade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose. Em outra modalidade o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é dosado duas vezes ao dia em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 200 mg por dose. Exemplos incluem o
- 5 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) sendo dosado duas vezes ao dia em 100 mg por dose. Exemplos também incluem o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161) sendo dosado duas vezes ao dia a 200 mg por dose.
- 10 Anastrozol é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 1,0 mg por dose.
- Letrozol é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 1,0 a cerca de 10 mg por dose, e em uma modalidade
- 15 em uma quantidade de cerca de 2,5 mg por dose.
- Exemestano é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 10 a cerca de 50 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 25 mg por dose.
- Fadrozol é administrado p.o. e é dosado duas vezes ao dia em
- 20 quantidades de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 2,0 mg por dose.
- Formestano é administrado i.m. e é dosado uma vez a cada duas semanas em quantidades de cerca de 100 a cerca de 500 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose.
- 25 Tamoxifeno é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 10 a cerca de 100 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 20 mg por dose.
- Fulvestrant é administrado i.m. e é dosado uma vez ao mês em quantidades de cerca de 100 a cerca de 1000 mg por dose, e em uma mo-
- 30 dalidade em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose.
- Raloxifeno é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 10 a cerca de 120 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 60 mg por dose.

Acolbifeno é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 5 a cerca de 20 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 20 mg por dose.

5 Goserelina é administrado s.c. e é dosado uma vez ao mês, ou uma vez a cada três meses, em quantidades de cerca de 2 a cerca de 20 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 3,6 mg por dose quando administrada uma vez ao mês, e em outra modalidade em uma quantidade de cerca de 10,8 mg por dose quando administrado uma vez a cada três meses.

10 Leuprolida é administrado s.c. e é dosado uma vez ao mês, ou uma vez a cada três meses, em quantidades de cerca de 2 a cerca de 20 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 3,75 mg por dose quando administrado uma vez ao mês, e em outra modalidade em uma quantidade de cerca de 11,25 mg por dose quando administrado
15 uma vez a cada três meses.

Trastuzumab é administrado por i.v. e é dosado uma vez por semana em quantidades de cerca de 2 a cerca de 20 mpk por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 2 mpk por dose. Trastuzumab é geralmente inicialmente administrado em uma carga de dose que é geralmente
20 duas vezes a quantidade da dose semanal. Desse modo, por exemplo, uma carga de dose de 4 mpk é administrada e em seguida a dosagem é de 2 mpk por dose por semana.

Gefitinib é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 100 a cerca de 1000 mg por dose, e em uma modalidade
25 de em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose.

Erlotinib é administrado p.o. e é dosado uma vez ao dia em quantidades de cerca de 100 a cerca de 500 mg por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 150 mg por dose.

Bevacizumab é administrado i.v. e é dosado uma vez a cada duas
30 semanas em quantidades de cerca de 2,5 a cerca de 15 mg por quilograma de peso corporal por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 10 mg por quilograma por dose.

Cetuximab é administrado i.v. e é dosado uma vez por semana

em quantidades de cerca de 200 a cerca de 500 mg por metro quadrado por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 250 mg por metro quadrado por dose.

5 Bortezomib é administrado i.v. e é dosado duas vezes por 2 semanas seguido por um período de pausa de 10 dias (ciclo de tratamento de 21 dias) durante um máximo de 8 ciclos de tratamento em quantidades de cerca de 1,0 a cerca de 2,5 mg por metro quadrado por dose, e em uma modalidade em uma quantidade de cerca de 1.3 mg por metro quadrado por dose.

10 Desse modo, em uma modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) oralmente em uma quantidade
15 de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Anastrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado
20 (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2)
25 Anastrozol em uma quantidade de cerca de 1,0 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o
30 composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Letrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 1,0 a cerca

de 10 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Letrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 2,5 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Exemestano p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 50 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Exemestano em uma quantidade de cerca de 25 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades Nos. 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 100 a cerca de 1000 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) oralmente em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 100 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, e (2) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 20 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outras modalidades da invenção câncer de mama é tratado em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende a administração do composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), um dos inibidores de aromatase (por exemplo, Anastrozol, Letrozol, ou Exemestano, e em uma modalidade Anastrozol), e um dos antiestrogênios (por exemplo, Fulvestrant ou Tamoxifen), em que o composto de fórmula 1.0, inibidor de aromatase e antiestrogênio são administrados nas dosagens descritas acima.

Desse modo, por exemplo em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar ao referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Anastrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 100 a cerca de 1000 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Anastrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 1,0 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Letrozol p.o em uma quantidade de cerca de 1,0 a cerca de 10 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Fulvestrant em uma quantidade de cerca de 100 a cerca de 1000 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o

composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Letrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 2,5 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Exemestano p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 50 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 100 a cerca de 1000 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Exemestano p.o. em uma quantidade de cerca de 25 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Fulvestrant i.m. em uma quantidade de cerca de 250 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao mês.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao

dia, (2) Anastrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 100 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

5 Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 100 a 200
10 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Anastrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 1,0 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 20 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

15 Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca
20 de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Letrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 1,0 a cerca de 10 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 100 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

25 Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 100 a 200
30 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Letrozol p.o. em uma quantidade de cerca de 2,5 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 20 mg por dose em que cada dose é administrada uma

vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg por dose em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Exemestano p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 50 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 100 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Em outra modalidade desta invenção o câncer de mama é tratado (ou prevenido) em um paciente em necessidade de tal tratamento em que o referido tratamento compreende administrar a um referido paciente: (1) o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) p.o. em uma quantidade de cerca de 100 a 200 mg por dose, em que cada dose é administrada duas vezes ao dia, (2) Exemestano p.o. em uma quantidade de cerca de 25 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia, e (3) Tamoxifeno p.o. em uma quantidade de cerca de 20 mg por dose em que cada dose é administrada uma vez ao dia.

Aqueles versados na técnica apreciarão que quando outras combinações de agentes anti-hormonais sejam usadas, o agente anti-hormonal individual é utilizado nas quantidades especificadas acima para aquele agente anti-hormonal individual.

Outras modalidades do tratamento de câncer de mama são direcionadas aos métodos de tratar câncer de mama descritos acima, em que o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) é dosado duas vezes ao dia em uma quantidade de cerca de 100 mg por dose.

Outras modalidades do tratamento de câncer de mama são direcionadas aos métodos de tratar câncer de mama descritos acima em que o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das

modalidades n^{os} 1 a 161) é dosado duas vezes ao dia em uma quantidade de cerca de 200 mg por dose.

Outras modalidades do tratamento de câncer de mama são direcionadas aos métodos de tratar câncer de mama descritas acima em que um agente quimioterápico é administrado em adição ao composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e agente anti-hormonal (ou agentes anti-hormonais). Nestas modalidades as faixas de dosagens do composto de fórmula 1.0 e agentes anti-hormonais são como aquelas descritas acima nas terapias de combinação, ou aquelas descritas acima para o individual composto de fórmula I e agentes anti-hormonais, e as dosagens do agente quimioterápico são aquelas descritas acima para o agente quimioterápico individual. As dosagens para o agente quimioterápico são bem-conhecidas na técnica.

Outras modalidades desta invenção são direcionadas a composições farmacêuticas compreendendo o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161) e pelo menos um agente anti-hormonal e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Outras modalidades desta invenção são direcionadas a composições farmacêuticas compreendendo o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), pelo menos um agente anti-hormonal, pelo menos um agente quimioterápico, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Outras modalidades desta invenção são direcionadas a composições farmacêuticas compreendendo o composto de fórmula 1.0 (por exemplo, como descrito em qualquer uma das modalidades n^{os} 1 a 161), pelo menos um agente quimioterápico, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Aqueles versados na técnica apreciarão que os compostos (fármacos) usados nos métodos desta invenção estejam disponíveis para o médico versado em composições farmacêuticas (formas de dosagem) do fabricante e sejam utilizados naquelas composições. Desse modo, a menção do composto ou classe de compostos nos métodos acima descritos pode ser substituída com a menção de uma composição farmacêutica com-

preendendo o composto particular ou classe de compostos. Por exemplo, a modalidade direcionada a um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapêuticamente eficaz do composto de fórmula 1.0, um taxano, e um composto de coordenação de platina, inclui neste escopo um método de tratar câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula 1.0, uma composição farmacêutica compreendendo um taxano, e uma composição farmacêutica compreendendo um composto de coordenação de platina.

Aqueles versados na técnica reconhecerão que as dosagens reais e protocolos para administração empregados nos métodos desta invenção podem ser variados de acordo com o diagnóstico do médico versado. A dosagem real empregada pode ser variada dependendo dos requisitos do paciente e da severidade da condição que está sendo tratada. A determinação da dosagem apropriada para uma situação particular inclui-se na experiência na técnica. A determinação para variar as dosagens e protocolos para a administração pode ser feita após o médico versado levar em consideração tais fatores como a idade do paciente, condição e tamanho, bem como a severidade do câncer que está sendo tratado e a resposta do paciente ao tratamento.

A quantidade e frequência de administração do composto de fórmula 1.0 e do agente quimioterápico serão reguladas de acordo com o diagnóstico clínico (médico) considerando tais fatores como idade, condição e tamanho do paciente, bem como severidade do câncer que está sendo tratado.

O agente quimioterápico pode ser administrado de acordo com protocolos terapêuticos bem-conhecidos na técnica. Será evidente para aqueles versados na técnica que a administração do agente quimioterápico pode ser variada, dependendo do câncer que está sendo tratado e os efeitos conhecidos do agente quimioterápico sobre aquela doença. Além disso, de acordo com o conhecimento do médico versado, os protocolos terapêuticos (por exemplo, quantidades de dosagem e tempos de administração) po-

dem ser variados em vista dos efeitos observados dos agentes terapêuticos administrados sobre o paciente, e em vista das respostas observadas do câncer aos agentes terapêuticos administrados.

5 A administração inicial pode ser feita de acordo com os protocolos estabelecidos conhecidos na técnica, e então, com base nos efeitos observados, a dosagem, modos de administração e tempos de administração podem ser modificados pelo clínico experiente.

10 A escolha particular de agente quimioterápico dependerá do diagnóstico dos médicos atendentes e seus critérios da condição do paciente e o protocolo de tratamento apropriado.

A determinação da ordem de administração, e o número de repetições de administração do agente quimioterápico durante um protocolo de tratamento, inclui-se bem no conhecimento do médico versado após avaliação do câncer que está sendo tratado e a condição do paciente.

15 Desse modo, de acordo com experiência e conhecimento, o médico praticante pode modificar cada protocolo para a administração de um agente quimioterápico de acordo com as necessidades do paciente individual, quando o tratamento prossegue. Todas as tais modificações incluem-se no escopo da presente invenção.

20 A escolha particular de agentes anti-hormonais, agentes quimioterápicos opcionais e radiação opcional dependerá do diagnóstico dos médicos atendentes e seus critérios da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado.

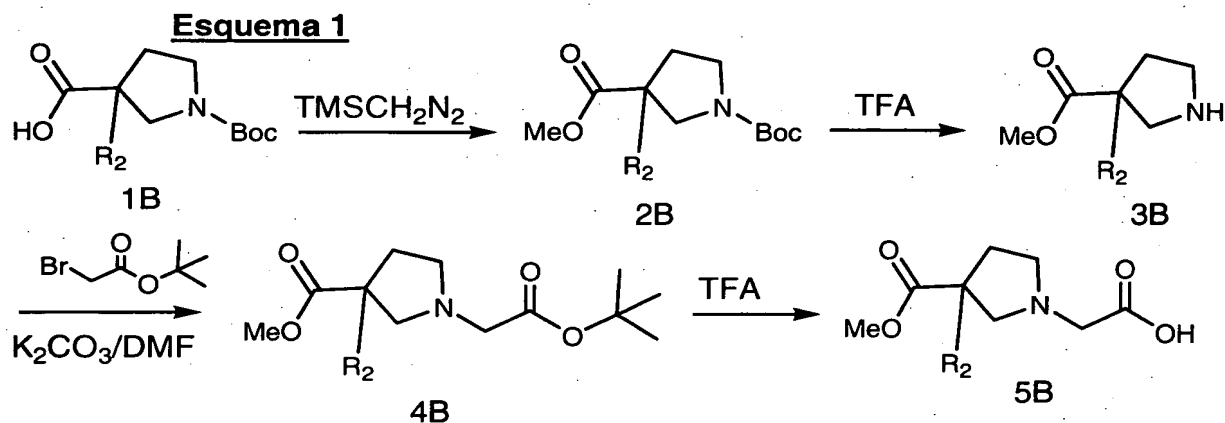
25 A determinação da ordem de administração, e o número de repetições de administração dos agentes anti-hormonais, agentes quimioterápicos opcionais e radiação opcional durante um protocolo de tratamento, inclui-se no conhecimento do médico versado após a avaliação do câncer de mama que está sendo tratado e a condição do paciente.

30 Desse modo, de acordo com a experiência e conhecimento, o médico praticante pode modificar cada protocolo para a administração de agentes anti-hormonais, agentes quimioterápicos opcionais e radiação opcional de acordo com as necessidades do paciente individual, quando o tratamento prossegue. Todas as tais modificações incluem-se no escopo da

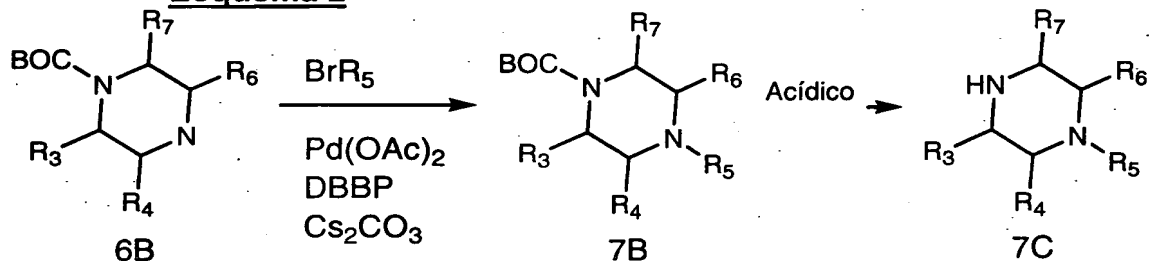
presente invenção.

O clínico atendente, em diagnóstico de se o tratamento é eficaz na dosagem administrada, considerará o bem-estar geral do paciente, bem como sinais mais definidos tal como alívio de sintomas relacionados com o câncer (por exemplo, dor, tosse (para câncer de pulmão), e abreviamento da respiração (para o câncer de pulmão)), inibição de crescimento de tumor, retração real do tumor, ou inibição de metástase. O tamanho do tumor pode ser avaliado por métodos padrão tal como estudos radiológicos, por exemplo, varredura CAT ou MRI, e avaliações sucessivas podem ser utilizadas se ou não o crescimento do tumor foi retardado ou mesmo revertido. O alívio de sintomas relacionados com a doença, tal como dor, e melhora na condição geral pode também ser utilizado para ajudar na eficácia do diagnóstico de tratamento.

Os compostos da invenção podem ser feitos de acordo com o processo descrito abaixo.

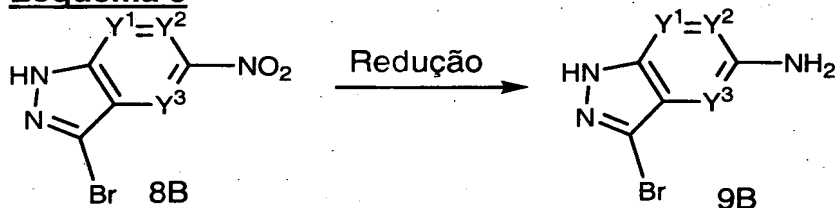


A pirrolidina apropriadamente substituída é preparada como segue. O metil éster de pirrolidina 1B é preparado por reação com TMSdiazometano. Após remover o grupo de proteção BOC, composto 3B é reagido com bromo-terc.butilacetato para obter 4B. O terc.butil éster é então removido para obter intermediário 5B.

Esquema 2

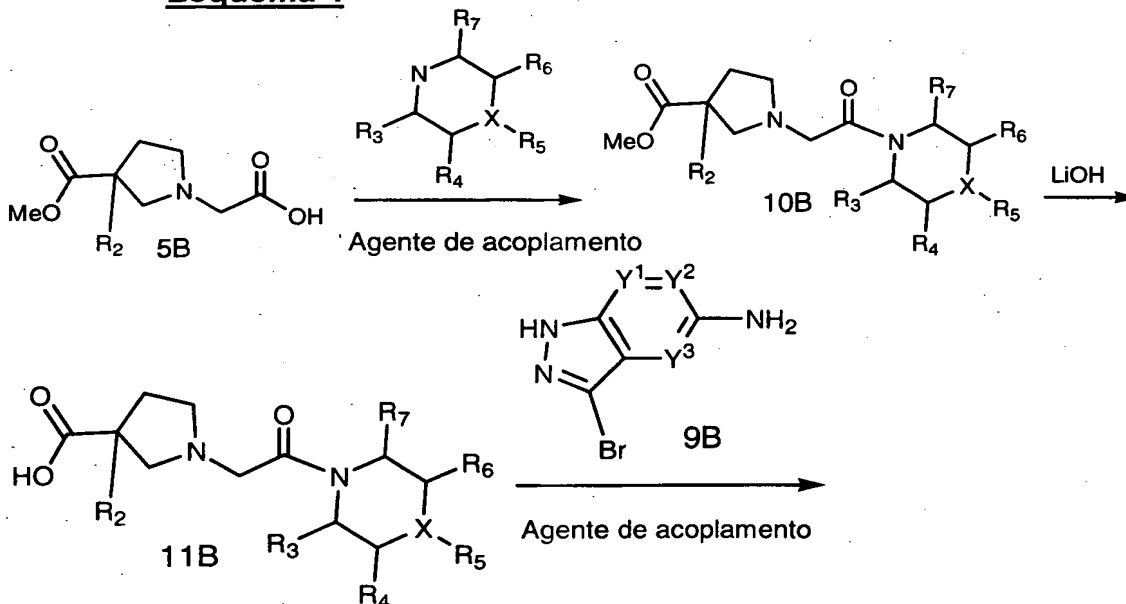
A piperazina substituída por R5 é preparada pelo acoplamento tipo Buchwald da piperazina 6B com um brometo de arila na presença de paládio para obter a piperazina 7B. O grupo BOC é removido utilizando condições

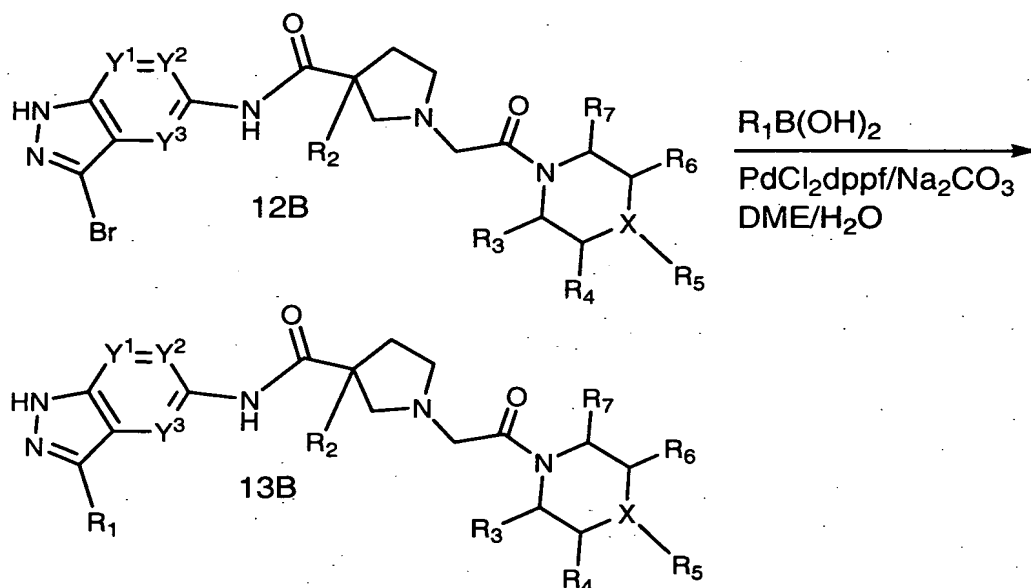
5 ácidas (por exemplo, TFA) para fornecer piperazina 7C.

Esquema 3

O brometo de indazol 9B é preparado pela redução do composto nitro de indazol 8B utilizando condições de redução tal como paládio sobre carbono na presença de atmosfera de hidrogênio.

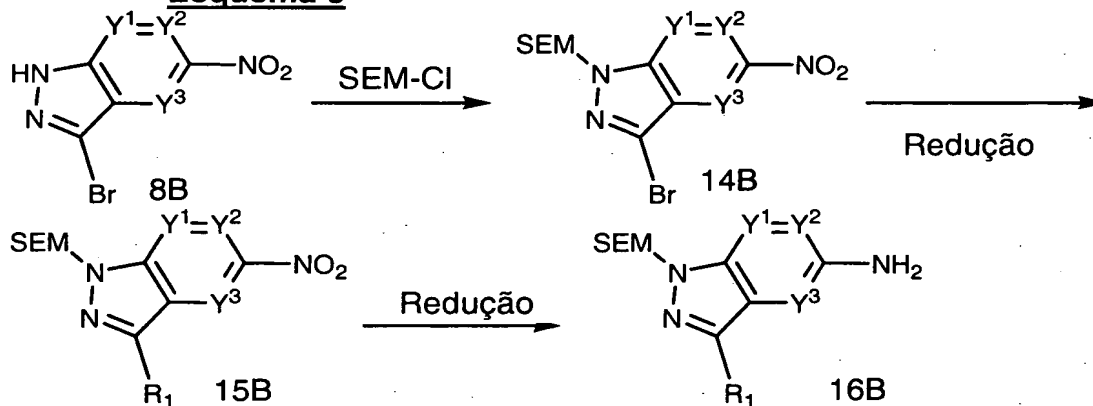
10

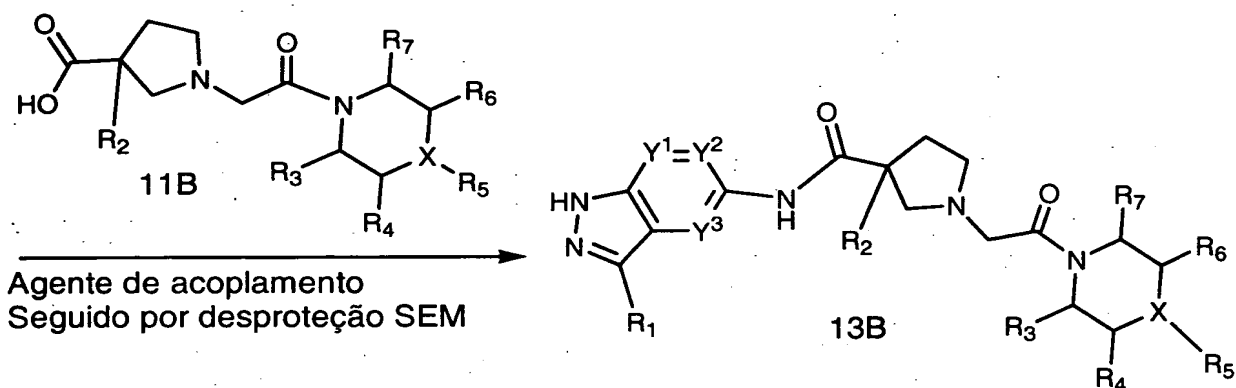
Esquema 4



- A molécula final é agrupada por acoplamento da pirrolidina 5B com a piperazina (X é N, vide composto 7C de Esquema 2), ou com a piperidina (X é C, preparado em Esquemas 11 ou 12, ou preparado de acordo com os exemplos descritos aqui, ou preparado de acordo com métodos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica), utilizando condições de acoplamento padrão tal como HATU em DMF para obter 10B. Após hidrólise do metil éster para obter 11B, o intermediário de indazol 9B é em seguida acoplado utilizando condições de acoplamento padrão tal como HATU em DMF para obter 12B. O indazol é em seguida derivatizado na posição 3 por acoplamento suzuki com um ácido borônico para obter o produto final 13B.

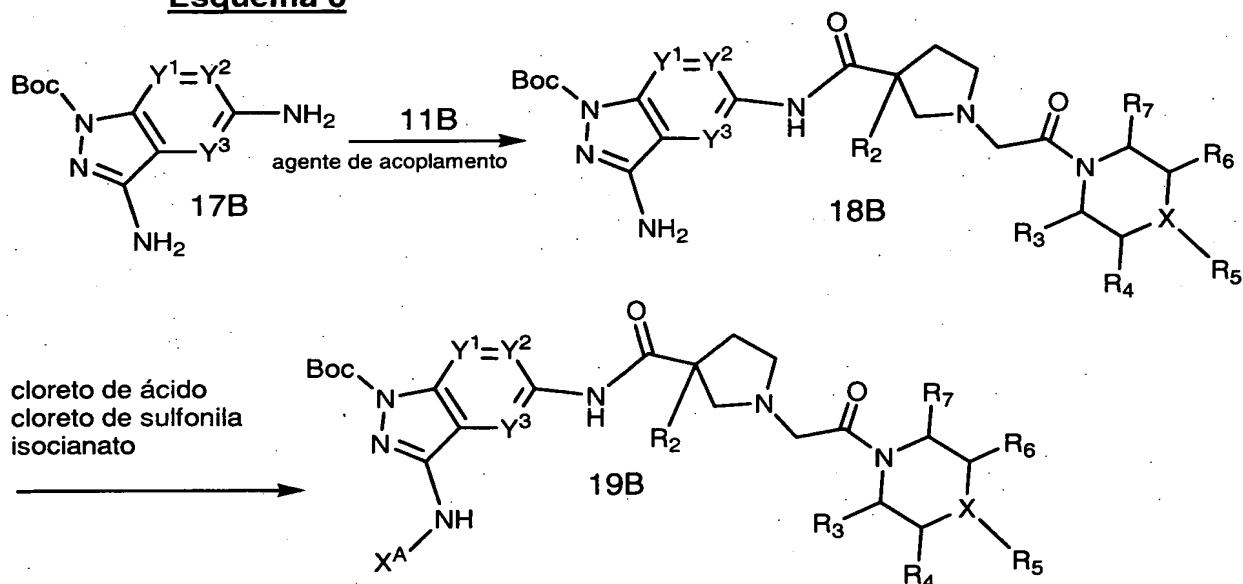
Esquema 5





- Alternativamente, o produto final 13B pode ser preparado por proteção do indazol 8B como o derivativo SEM (ou tritila) seguido por acoplamento Suzuki para fornecer o intermediário de indazol apropriadamente substituído 15B. Após redução utilizando condições de redução tal como paládio sobre carbono na presença de atmosfera de hidrogênio para obter 16B, a amina 16B pode ser acoplada a 11B utilizando condições de acoplamento padrão tal como HATU em DMF para obter 13B.

Esquema 6



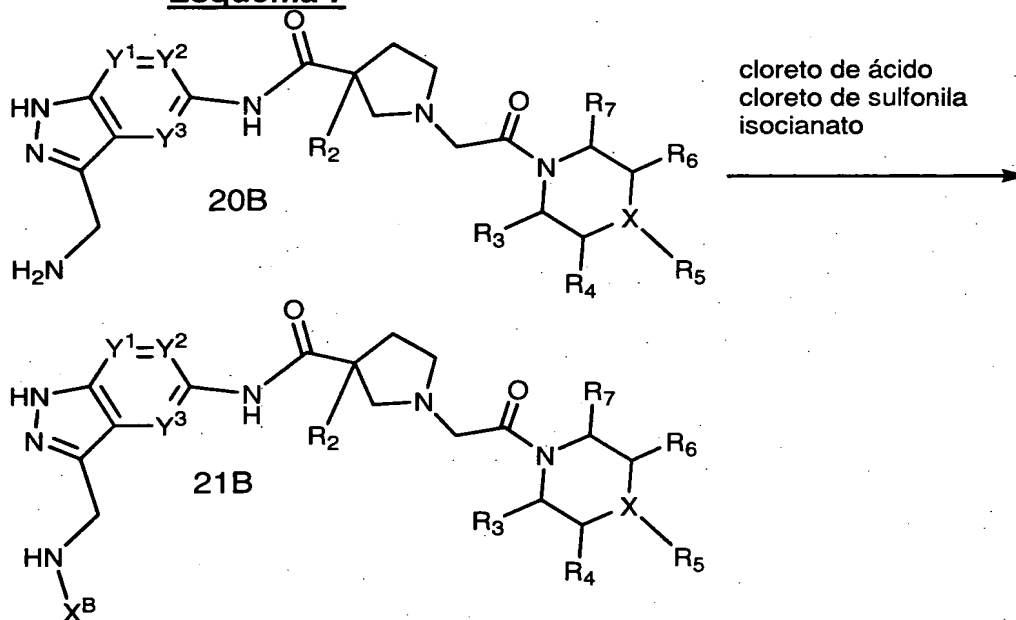
- Derivados de indazol substituído por 3-amino podem ser preparados de acordo com o Esquema geral 6 por acoplamento por 3,5-diamino indazol 17B protegido por Boc com 11B sob condições de acoplamento padrão tal como HATU em DMF para obter 18B. O grupo 3-amino pode em seguida ser reagido com cloretos de ácido, cloretos de sulfonila e isocianatos para preparar as amidas correspondentes, sulfonamidas e uréias 19B

respectivamente.

Aqueles versados na técnica apreciarão que a porção $-NHX^A$ representa os grupos R^1 substituídos por amino, tais como, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{32}-C(O)-R^{14}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, e $-N(R^{10})S(O)_tR^{10}$.

5

Esquema 7

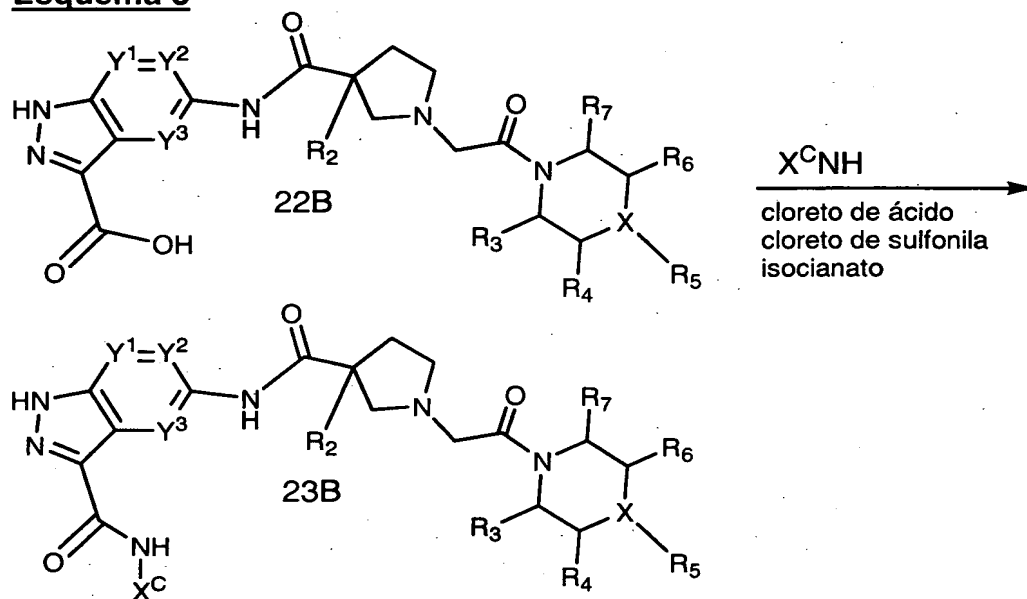


Derivado de amino metil indazol 20B pode ser preparado de acordo com o Exemplo 76 etapa 1 a 4 por substituição dos anéis apropriadamente substituídos. O grupo 3-aminometila pode em seguida ser reagido com cloretos de ácido, cloretos de sulfonila e isocianatos para preparar as amidas correspondentes, sulfonamidas e uréias 21B respectivamente.

10

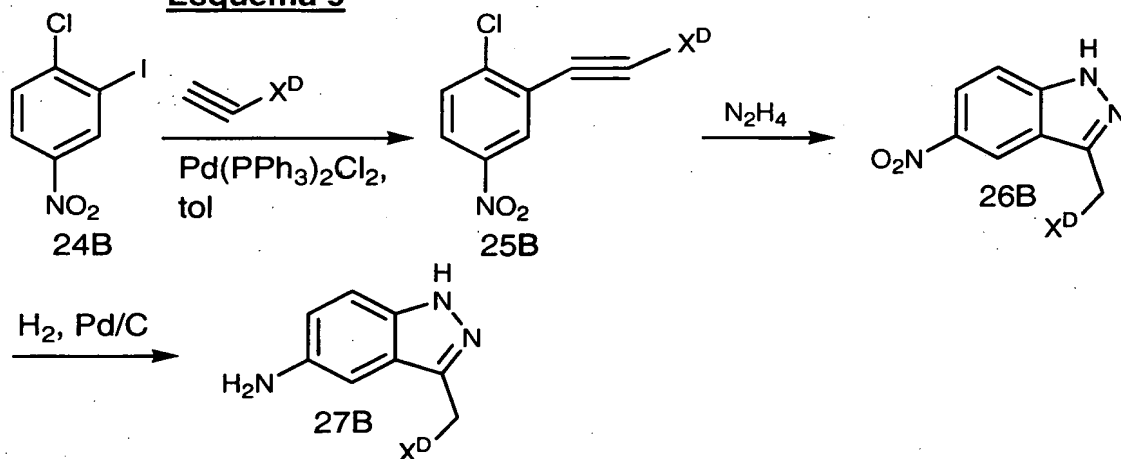
Aqueles versados na técnica apreciarão que a porção $-CH_2NHX^B$ representa os grupos R^1 metila substituídos por amino, tais como, $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-R^{10}$ (onde n é 1 e cada R^{30} é H), $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-S(O)_t-R^{10}$ (onde n é 1 e cada R^{30} é H), $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-N(R^{32})-R^{10}$ (onde n é 1 e cada R^{30} é H), $-(C(R^{30})_2)_nR^{13}$ (onde n é 1, cada R^{30} é H e R^{13} é $-N(R^{10})_2$),

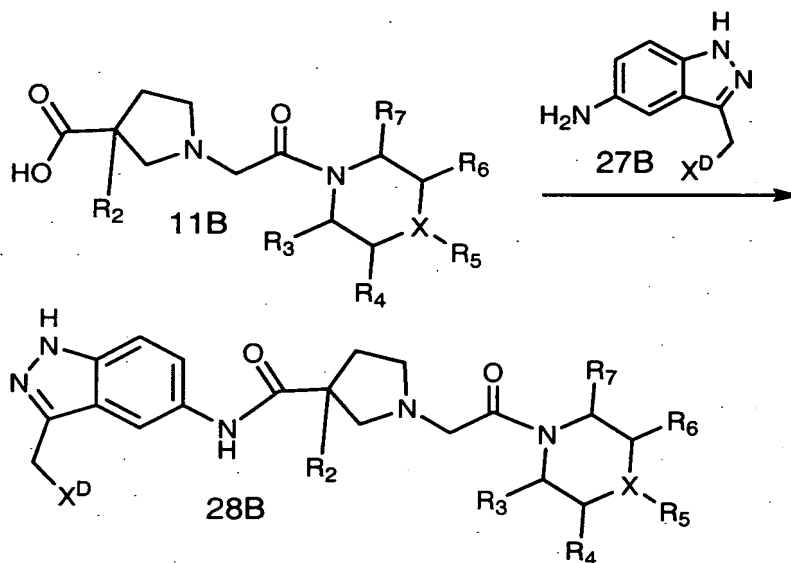
15

Esquema 8

- O composto de amida 23B pode ser preparado seguindo Exemplo 87 substituindo o composto apropriado 11B (Esquema geral 4). O ácido resultante 22B é então acoplado com uma amina apropriada sob condições de acoplamento padrão tal como na presença de EDC/HOBt para obter 23B.
- 5

Aqueles versados na técnica apreciarão que a porção $-C(O)NHX^C$ representa os grupos R^1 amida, tais como, $-C(O)N(R^{10})_2$ e $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$

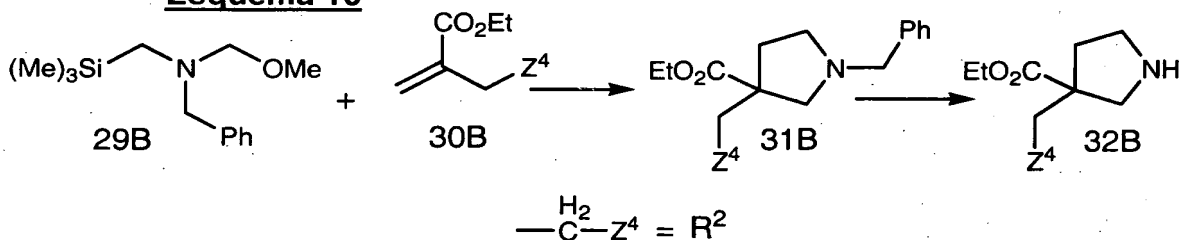
Esquema 9



- Indazóis de tipo 27B podem ser preparados reagindo 24B com um acetileno apropriadamente substituído na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ em tolueno para obter 25B. Após aquecimento com hidrazina para obter 26B, 27B é obtido após hidrogenação. Acoplamento de 27B com 11B sob condições de acoplamento padrão tal como HATU ou EDC/HOBt fornece 28B.

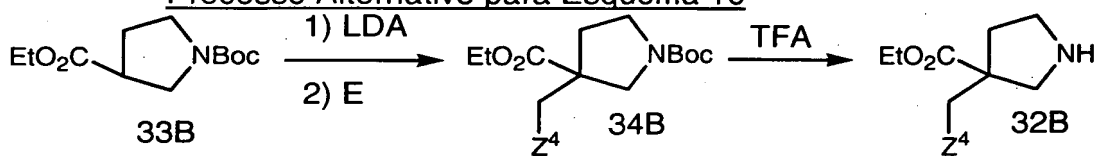
A porção $-\text{CH}_2\text{X}^D$ representa grupos R^1 que são um substituinte de R^{10} , tais como, alquila, heteroarilalquila, e arilalquila.

Esquema 10



- A pirrolidina apropriadamente substituída 32B pode ser obtida reagindo 29B com um composto apropriadamente substituído 30B na presença de ácido trifluoroacético para obter 31B. Composto 31B pode em seguida ser desprotegido sob condições de hidrogenação (Pd/C , H_2 para obter 32B).

Processo Alternativo para Esquema 10



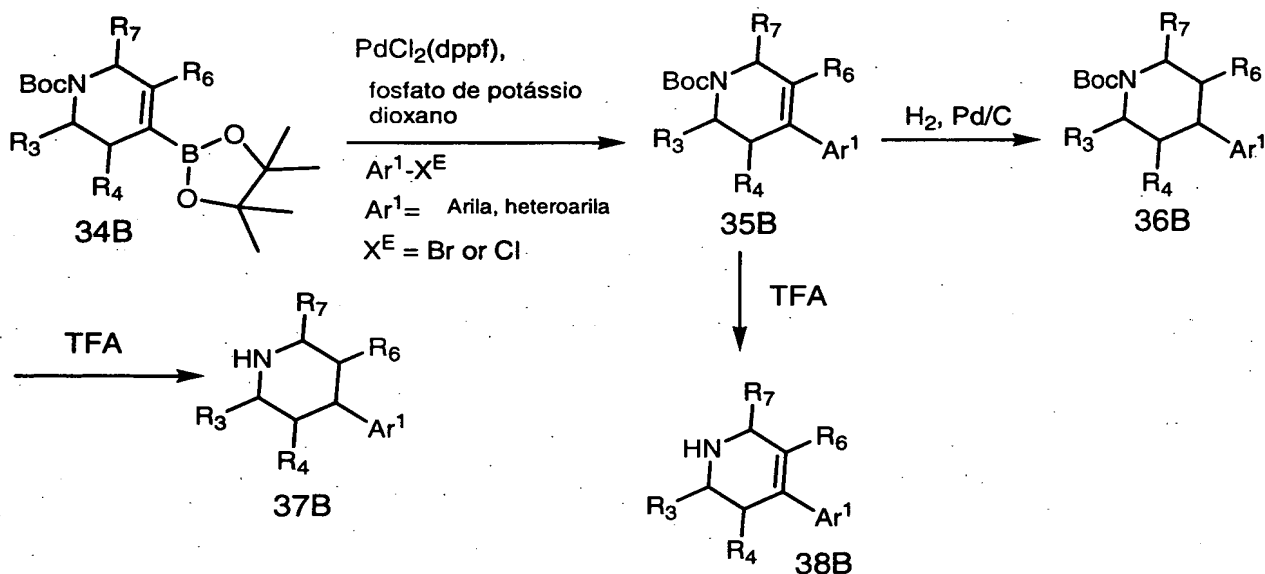
eletrófilo

Alternativamente, 32B pode ser obtido reagindo 33B com LDA

seguido pela adição de um eletrófilo adequado tal como alilbrometo, como no exemplo 127, para obter 34B. Tratamento de 34B com ácido trifluoroacético produz 32B.

Esquema 11

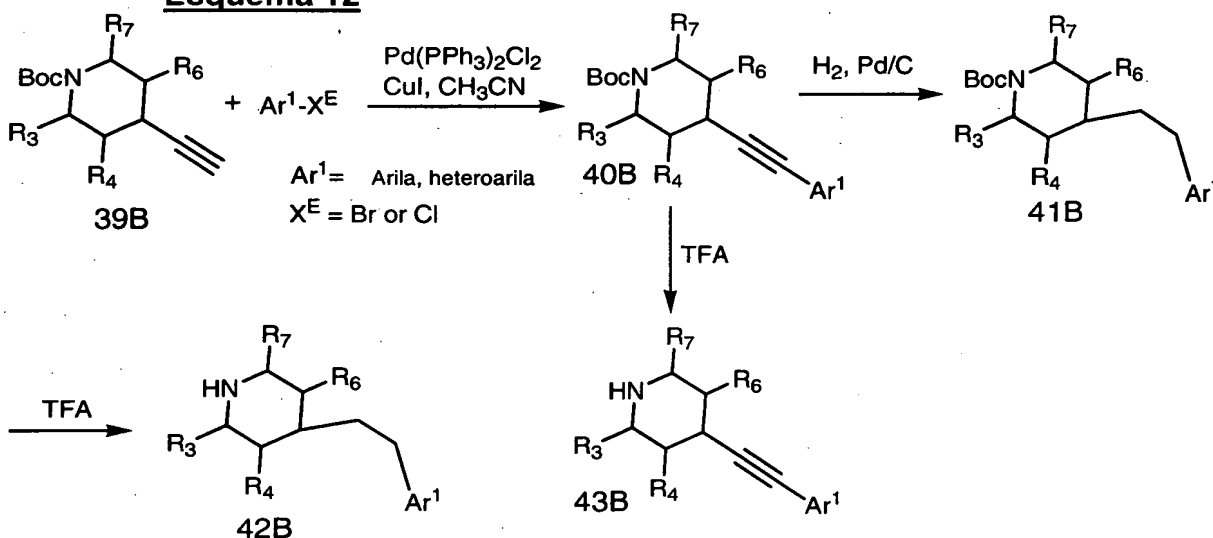
5



Piperidinas substituídas por arila ou heteroarila podem ser preparadas por acoplamento Suzuki de um haleto de arila ou heteroarila com um pinicolboronato 34B para obter 35B. A ligação dupla de anel pode em seguida ser hidrogenada para obter 36B seguido por remoção do grupo de proteção BOC sob condições de ácido trifluoroacético. Alternativamente a ligação dupla pode ser mantida e o grupo BOC removido para fornecer 38B.

10

Esquema 12



Similarmente piperizinas substituídas com arila ou heteroarila com um espaçador de 2 carbonos podem ser preparadas como mostra no Esquema 12 por acoplamento de um haleto de arila ou heteroarila com um derivado de acetileno 39B que pode ser preparado de acordo com procedimentos conhecidos na técnica para obter 40B. 40B pode em seguida ser reduzido para 41B seguido por remoção do grupo de proteção BOC sob condições de ácido trifluoroacético. Alternativamente o grupo de proteção BOC de 40B pode ser removido sob condições de ácido trifluoroacético para fornecer 43B.

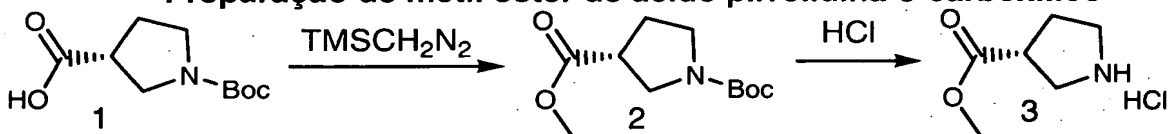
Compostos desta invenção são exemplificados nos seguintes exemplos, que não devem ser construídos como limitando o escopo da descrição. Séries de reação mecanísticas alternativas e estruturas análogas dentro do escopo da invenção podem ser aparentes por aqueles versados na técnica.

As condições de LCMS são: (1) coluna: C-18 de fase reversa, 5µm, 4,6 x 50 mm, (2) MS:PE Sciex API-150EX, e (3) HPLC: Shimadzu LC-10 ADvp, 1ml/min, gradiente linear de 10% de acetonitrila em água a 95% de acetonitrila em água, ambos contêm 0,05% de TFA

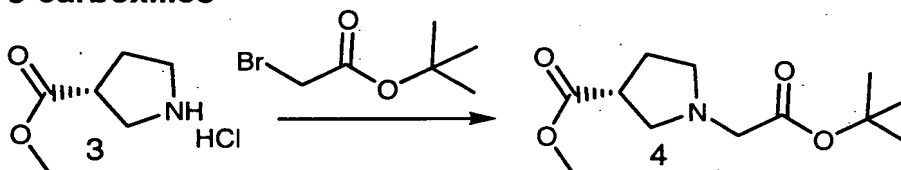
EXEMPLO 1

Etapa (1)

Preparação de metil éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico



1-terc-butil éster de ácido R-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (2,15 gm, 10 mmols) foi dissolvido em 12 ml de tolueno e 3,5 ml de metanol. Solução a 2N de Trimetilsilildiazometano em hexanos(6,56 ml, 13,12 mmols) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional agitada durante 2 horas. A mistura foi evaporada para obter 2,1 gm de um óleo. O óleo foi dissolvido em diclorometano (15 ml) e 5 ml de 4N de ácido clorídrico em dioxano adicionados. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora e evaporada para fornecer um óleo que cristaliza-se para fornecer 1,68 gm de produto do título.

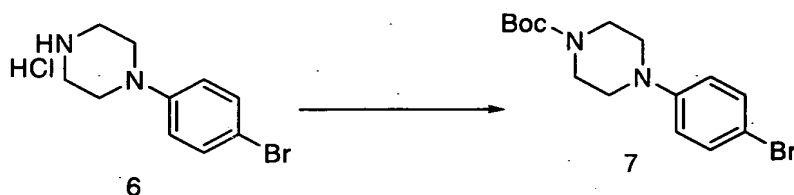
Etapa 2**Preparação de metil éster de ácido 1-terc-Butoxicarbonilmetil-pirrolidin-3-carboxílico**

- Metil éster de ácido R-pirrolidin-3-carboxílico (1,5 gm, 9,1 mmols) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (45 ml). Diisopropiletilamina (5,7 ml, 31 ml) foi adicionada seguida por carbonato de cézio (4,35 gm, 13,3 mmol). Terc. butilbromoacetato (1,5 ml, 10 mmols) foi adicionado gota a gota e a mistura reacional agitada durante 1 hora. Salmoura foi adicionada à mistura reacional que foi em seguida extraída com etilacetato três vezes. Os extra-
- tos de etilacetato foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para obter produto do título bruto. O produto bruto foi cromatografado para obter 2,15 gm, 97% de produto do título.

Etapa 3**Preparação de metil éster de ácido 1-Carboximetil-pirrolidina-3-carboxílico**

- Metil éster de ácido R-1-terc-Butoxicarbonilmetil-pirrolidina-3-carboxílico (2,15 gm, 8,8 mmols) foi dissolvido em 20 ml de 50% de ácido trifluoroacético/diclorometano e agitado durante 2 horas. A mistura reacional foi evaporada para um óleo e trocada com ácido clorídrico dissolvendo-se em 20 ml de diclorometano e adicionando 10 ml de 1N de HCl em éter para obter 3,35 gm de um sólido gomoso.

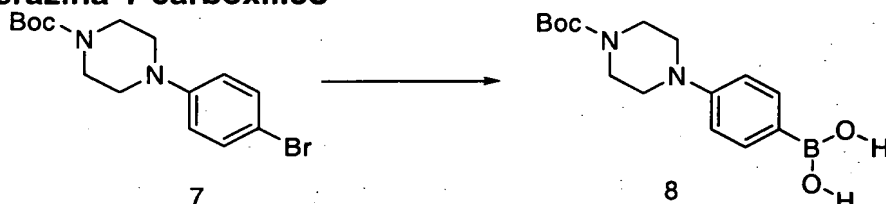
Etapa 4**Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(4-Bromo-fenil)-piperazina-1-carboxílico**



Cloridrato de 1-(4-Bromo-fenil)-piperazina (9 gm, 38 mmols) foi dissolvido em 250 ml de diclorometano e 9 ml de trietilamina adicionados. Di-terc.butildicarbonato (8,34 gm, 39 mmols) foi adicionado e a mistura reacional agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado (100 ml), a camada orgânica separada, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada para obter 10,19 gm de produto cristalino.

Etapa 5

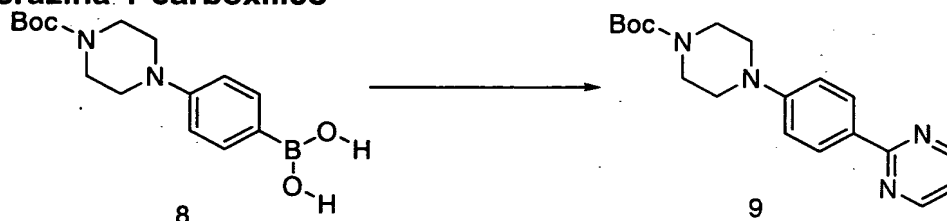
Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(4-ácido borônico-fenil)-piperazina-1-carboxílico



terc-butil éster de ácido 4-(4-Bromo-fenil)-piperazina-1-carboxílico (10,19 gm, 30 mmols) foi dissolvido em 26 ml de tetraidrofurano. A mistura foi resfriada para -78 C sob uma atmosfera de nitrogênio seca. Uma solução de 2,5 N de nButil lítio em hexanos (26 ml, 65 mmols) foi adicionada gota a gota e agitada durante 30 minutos. Triisopropilborato (14,68 ml, 63,6 mmols) foi adicionado durante 10 minutos e a mistura reacional deixada aquecer até a temperatura ambiente gradualmente. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio (75 ml) foi adicionada e a mistura reacional agitada durante 5 minutos. 85% de ácido o-fosfórico (7,27 gm) foram adicionados e a mistura reacional agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi extraída com etilacetato três vezes, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O produto bruto foi cromatografado em uma coluna de sílica para obter 5,74 gm de produto do título.

Etapa 6

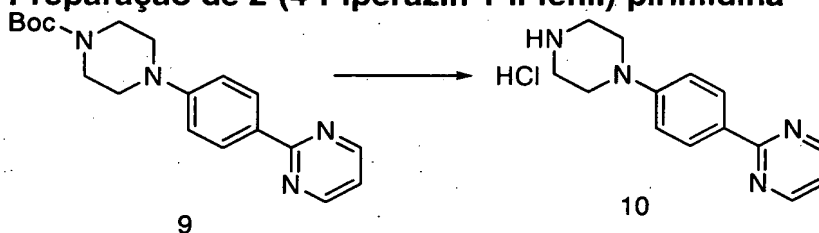
Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxílico



terc-butil éster de ácido 4-(4-ácido borônico-fenil)-piperazina-1-carboxílico (5,93 gm, 19,3 mmols) foi dissolvido em 50 ml de uma mistura de 50% de N,N-dimetilformamida/água. K₂CO₃ (16 gm) foi adicionado e a mistura desgaseificada e purgada com nitrogênio. Pd (dppf)₂Cl₂ (1,57 gm) e 2-cloropirimidina (2,72 gm) foram adicionados e a mistura reacional agitada a 80 C. Após 8 horas o produto foi extraído em etilacetato, secado sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporado. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel para obter 5,03 gm (76,6%) de produto do título.

Etapa 7

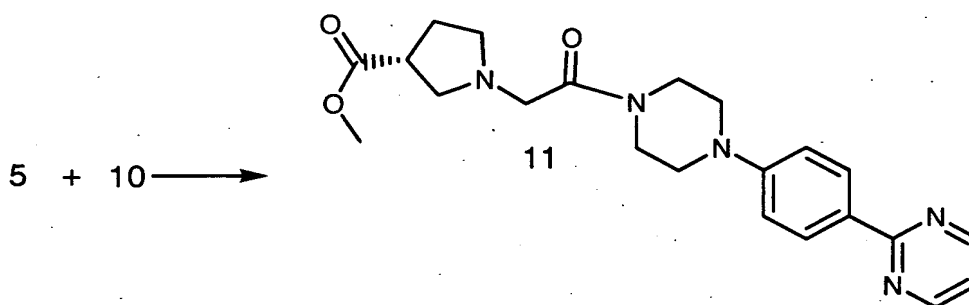
Preparação de 2-(4-Piperazin-1-il-fenil)-pirimidina



5,03 gm de terc-butil éster de ácido 4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxílico foram dissolvidos em 25 ml diclorometano e 10 ml de 4N de dioxano de HCl adicionados. Após agitação durante 2 horas, a mistura foi então evaporada para obter o produto do título.

Etapa 8

Preparação de metil éster de ácido 1-{2-Oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.

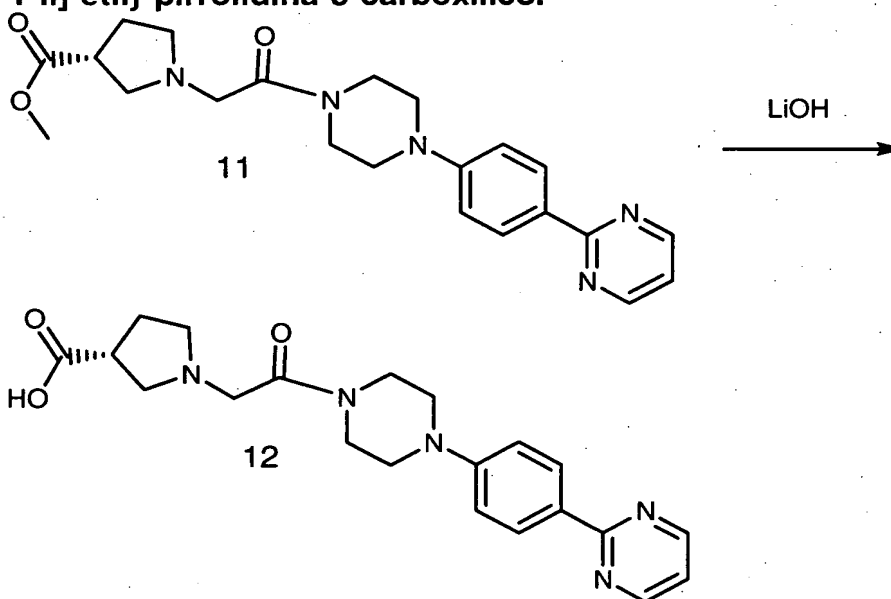


2-(4-Piperazin-1-il-fenil)-pirimidina (composto 10 de etapa 7, 14,7 mmols) e metil éster de ácido 1-Carboximetil-pirrolidina-3-carboxílico (composto 5 de etapa 3, 17,6 mmols) foram dissolvidos em 72 ml de DMF. Trietilamina (8 ml, 57 mmols), 1-hidroxibenzotriazol (2,29 gm) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (3,43 gm, 18 mmols) foram adicionados e a mistura reacional agitada durante 24 horas. Após lavagem com salmoura, extração com diclorometano, e secagem sobre sulfato de magnésio, a mistura foi evaporada e cromatografada em sílica-gel para obter 5,0 gm de produto do título.

10

Etapa 9

Preparação de ácido 1-{2-Oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.



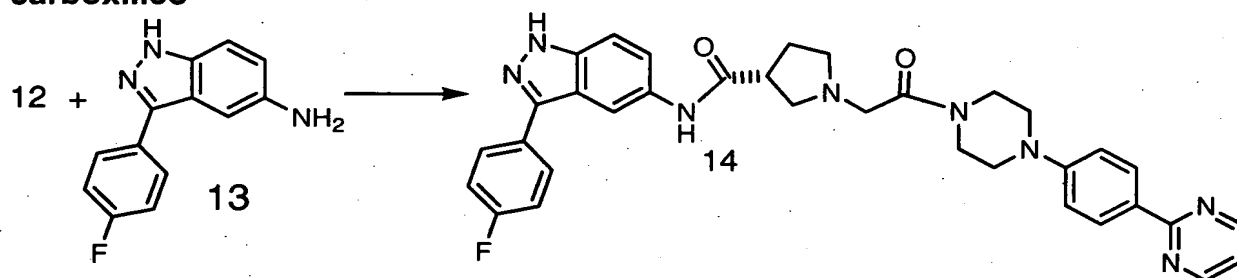
Metil éster de ácido 1-{2-Oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (composto 11 de etapa 8, 3,3 gm, 8,06 mmols) foi dissolvido em metanol e 10 ml de 1N de hidróxido de lítio adicio-

15

nados. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas. 10 ml de 1N de HCl foram adicionados à mistura reacional e evaporados para um sólido branco (3,94 gm).

Etapa 10

5 Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-Oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico

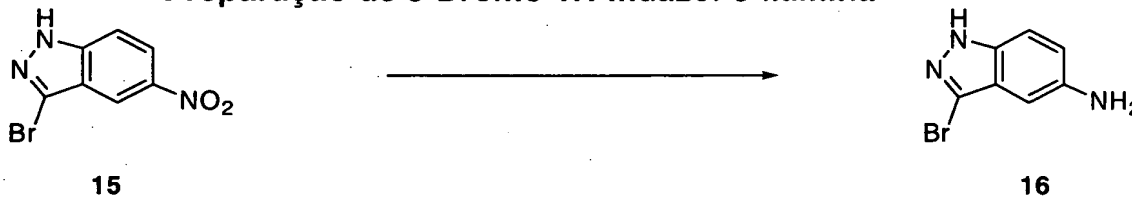


3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-ilamina (0,11 gm, 0,5 mmol) e ácido 1-{2-Oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (composto 12 de etapa 9, 0,125 gm, 0,25 mmol) foram dissolvidos em 4 ml de DMF. Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (HATU) (0,24 gm, 0,63 mmol) e trietilamina (0,1 ml, 0,76 mmol) foram adicionados à mistura reacional e a mistura agitada durante 18 horas. A mistura reacional foi adicionada para trazer... e extrair com diclorometano. Após secagem sobre sulfato de magnésio e filtragem, a mistura foi evaporada e cromatografada para obter 36,7 mg de produto do título.

EXEMPLO 2

Etapa 1

20 Preparação de 3-Bromo-1H-indazol-5-ilamina



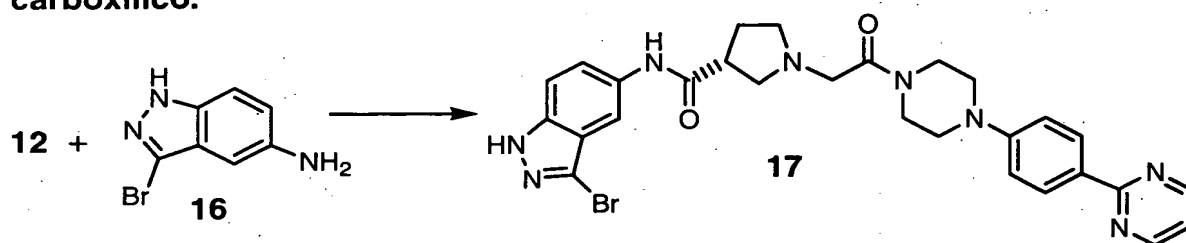
Brometo **15** (4,2 g, 17,4 mmols, preparado de acordo com procedimento de Barbet, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*; Fr; 21; 4; 1986, 359) e hidrato de cloreto estanoso (17,0 g, 75,3 mmols) foram dissolvidos em EtOH (35 mL). O bruto foi agitado a 70 °C durante 2,5 horas. O bruto foi resfriado

para ta e vertido em água gelada (50 ml). O PH foi tornado básico por meio de adição de 15% em peso de NaOH (100 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e evaporada para fornecer 1,82 g do produto bruto.

5

Etapa 2

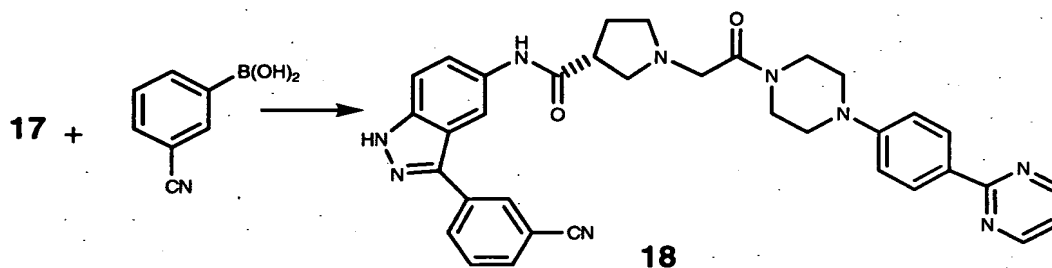
Preparação de (3-bromo-1H-indazol-5-il)-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}1-pirrolidina-3-carboxílico.



10 3-Bromo-1H-indazol-5-ilamina bruta **16** (403 mg, 1,9 mmol) e ácido carboxílico **12** do Exemplo 1 etapa 9 (357 mg, 0,90 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (3 mL) e DMF (3 mL). Ao bruto foram adicionados trietilamina (1,01 mL), e HATU (722 mg, 1,9 mmol). O bruto foi agitado em ta durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio. Ao bruto foram adicionadas mais porções de 3-bromo-1H-indazol-5-ilamina **16** (300 mg, 1,42 mmol), HATU (500 mg, 1,32 mmol), e diisopropiletilamina (0,3 mL). Ao bruto foram adicionados CH₂Cl₂ (5 mL) e DMF (3 mL). O bruto foi agitado durante a noite sob uma corrente de nitrogênio. O bruto foi saciado bruscamente com NaHCO₃ saturado em ta. O bruto foi diluído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. O bruto
15
20 foi cromatografado para fornecer 367 mg do produto.

Etapa 3

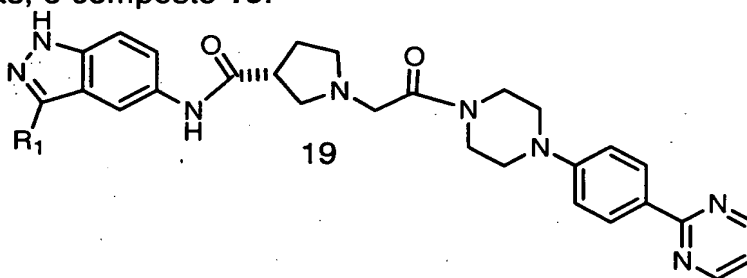
Preparação de [3-(3-ciano-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-Oxo-2-[4-(4-Pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de brometo **17** da etapa 2 (107 mg, 0,18 mmol) em DME (2 mL) e água destilada (0,5 mL) em um vaso de reação de microondas cônico de 5 mL foram adicionados ácido borônico (107 mg, 0,73 mmol), Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol), e PdCl₂dppf (59 mg, 0,072 mmol). O 5 bruto foi selado com tampa de vaso de reação. O bruto foi aquecido a 120 °C em um microondas otimizador EMRY durante 600 segundos. O bruto foi resfriado e saciado bruscamente com água em ta. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. O bruto foi purificado por meio de placa preparativa para fornecer 55 mg do produto. Espectrometria de massa LC, M + 1 @tempo de re- 10 tenção: 612,1 @3,17

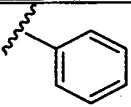
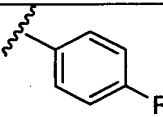
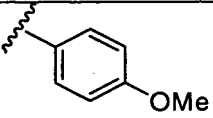
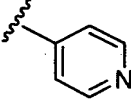
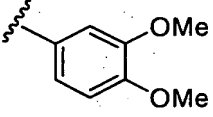
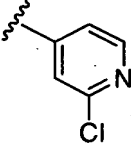
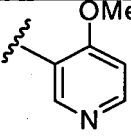
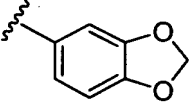
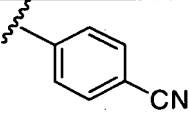
EXEMPLOS 3 a 60

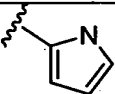
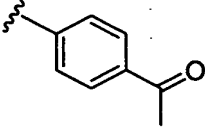
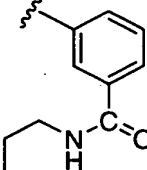
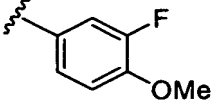
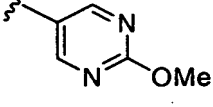
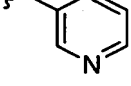
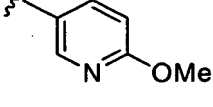
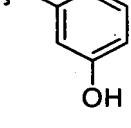
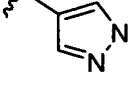
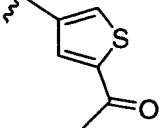
Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 2, composto **17** foi reagido com R¹B(OH)₂ para preparar, por meio da reação Suzuki de 15 microondas, o composto **19**:

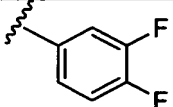
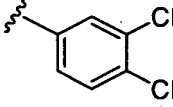
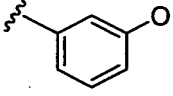
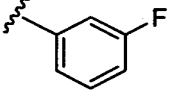
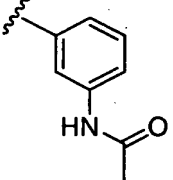
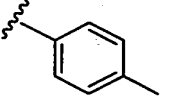
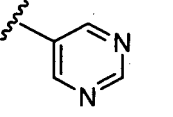
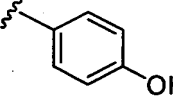
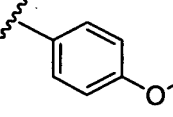
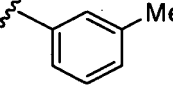


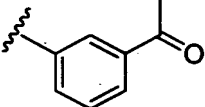
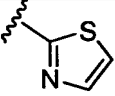
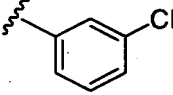
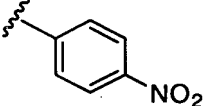
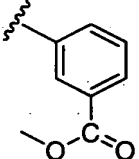
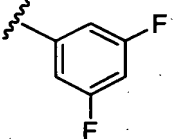
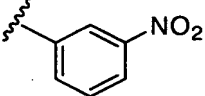
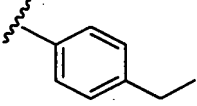
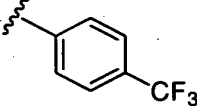
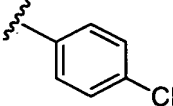
onde R¹ é definido na Tabela 1. Na Tabela 1 "Ex" representa "Ex- 15
emplo".

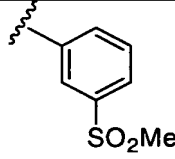
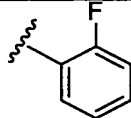
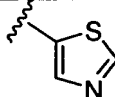
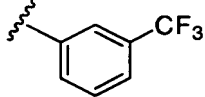
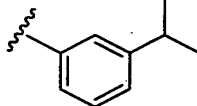
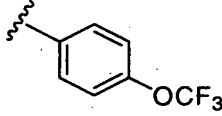
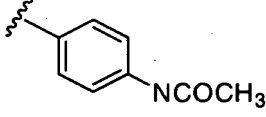
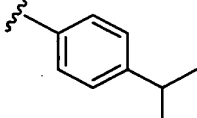
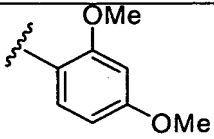
Tabela 1

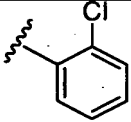
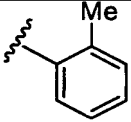
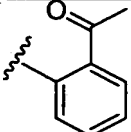
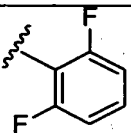
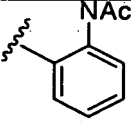
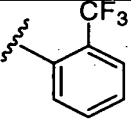
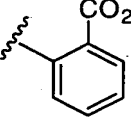
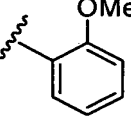
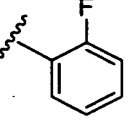
<u>Ex</u>	<u>R¹</u>	<u>Espectrometria de massa LC, M+1 @ tempo de retenção</u>
3		587 @ 3,61 min
4		-----
5		617,1 @ 2,86 min
6		-----
7		647,2 @ 2,83
8		-----
9		-----
10		-----
11		612,1 @ 3,09

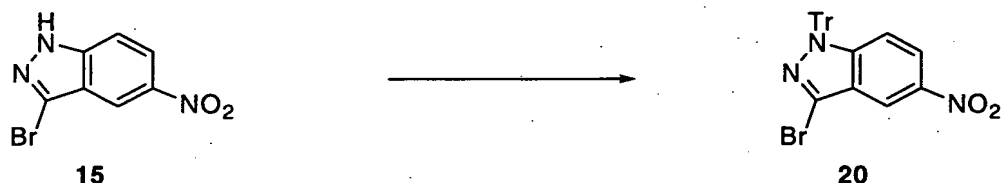
12		576,3 @ 2,5
13		629,3 @ 2,57
14		-----
15		-----
16		-----
17		-----
18		-----
19		603,1 @ 2,87
20		-----
21		635,2 @ 3,13

22		-----
23		-----
24		617,1 @ 3,24
25		605,1 @ 3,24
26		644,2 @ 2,87
27		601.1 @ 3,29
28		-----
29		601.1 @ 2,81
30		631.2 @ 3,13
31		601.1 @ 3,27

32		629,1 @ 3,02
33		594 @ 3,35
34		621,1 @ 3,40
35		632,1 @ 3,31
36		645,2 @ 3,22
37		-----
38		632,1 @ 3,29
39		615,1 @ 3,24
40		655,1 @ 3,48
41		621,1 @ 3,38

42		652 @2,97
43		605,1 @2,94
44		594 @ 3,13
45		655,1 @3,48
46		629,1 @3,51
47		-----
48		-----
49		644,1 @ 3,54
50		629,1 @3,56
51		647,2 @2,9

52		621,1 @2,73
53		601,1 @3,13
54		629,1 @2,98
55		623,1 @3,08
56	 (Ac = CH ₃ C(O)-)	644,2 @2,85
57		655,1 @3,38
58		645,2 @3,05
59		617,1 @2,83
60		605,1 @2,94

EXEMPLO 61**Etapa 1****Preparação de 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**

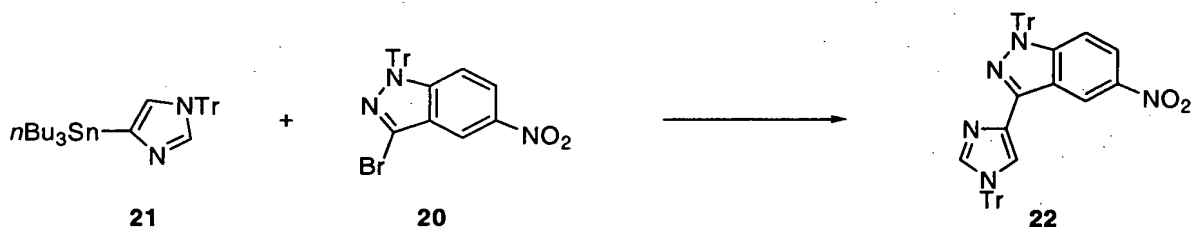
A uma solução de **15** (3,8 g, 15,7 mmols) em CH₃CN (100 mL) foi adicionado carbonato de potássio (10,42 g, 75,4 mmols) seguido pela adição de TrCl (15,9 g, 56,4 mmols) em ta durante 48 horas. O solvente foi evaporado e O bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂. O bruto foi saciado brusca-

5 mente com água. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada, e evaporada. O bruto sólido foi colocado sobre um funil filtrante e lavado com 20% de EtOAc/hexano (1 L) e 5% de EtOAc/hexano (500 mL). O

10 bruto sólido foi coletado do filtro e secado durante a noite para fornecer 7 g do produto.

Etapa 2

15 **Preparação de 5-nitro-1-tritil-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol.**

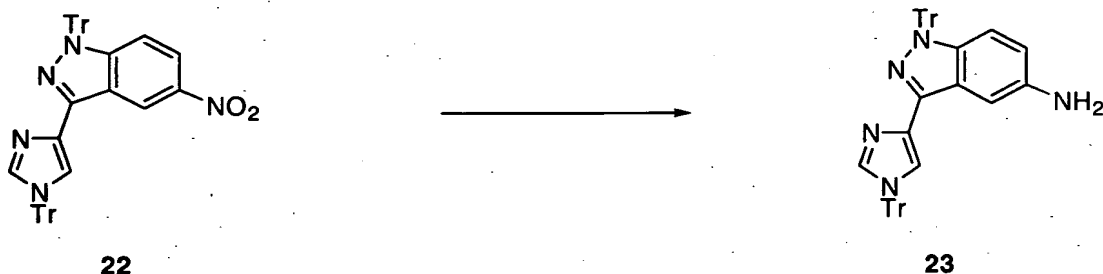


Uma solução de **21** (2,73 g, 6,19 mmols, preparado de acordo com Jetter, M. C.; Reitz, A. B. *Synthesis*, **1998**, 829-831), brometo **36** (0,73 g, 2,07 mmols) e Pd(PPh)₄ (474 mg, 0,41 mmol) em tolueno (10 mL) foi aquecida a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 18 horas. O bruto

20 foi resfriado, evaporado, e cromatografado para fornecer 730 mg do produto.

Etapa 3

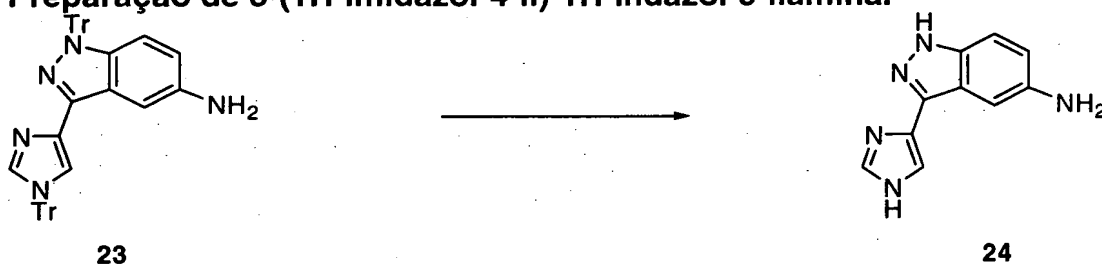
Preparação de 1-tritil-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-5-ilamina.



A uma solução de **22** (730 mg, 1,02 mmol g, 17,4 mmols) em MeOH (150 mL) foram adicionados 10% em peso de Pd/C (700 mg). O bruto foi tampado com uma válvula reguladora de 3 direções com conexões para ambos vácuo e também um balão de gás de hidrogênio. O bruto foi desga-seificado utilizando vácuo interno e repressurizado com gás de hidrogênio. O processo foi repetido 5X. O bruto foi agitado sob uma atmosfera de hidrogênio em ta durante 3 horas. O bruto foi filtrado através de um filtro de microfibras. O filtrado foi evaporado e utilizado na seguinte reação sem outra purificação.

10 Etapa 4

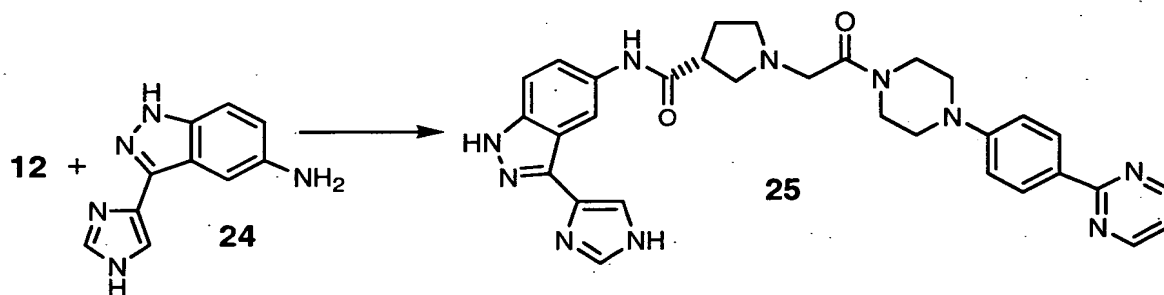
Preparação de 3-(1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-5-ilamina.



A uma solução de ilamina **23** (bruto 420 mg, 1,02 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL) e H₂O. (1 mL) foi adicionado TFA (1 mL) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 60 horas. O bruto foi saciado bruscamente com NaHCO₃ saturado em ta. O bruto foi evaporado e filtrado através de um tampão de Na₂SO₄. O bruto foi evaporado e purificado por meio de placas de preparação para fornecer 120 mg do produto.

Etapa 5

Preparação de [3-(1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.

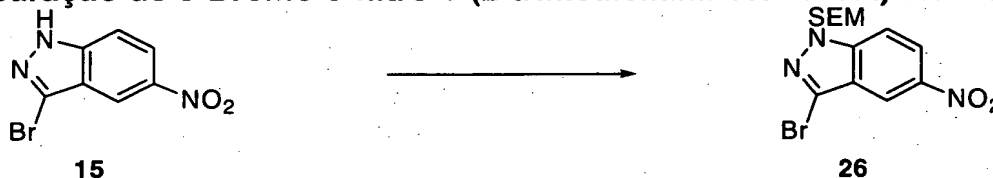


Amina **24** (82 mg, 0,41 mmol) e ácido carboxílico **12** (81 mg, 0,21 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (2 mL) e DMF (2 ML). Ao bruto foram adicionados TEA (1,16 mL), e HATU (156 mg, 0,41 mmol). O bruto foi agitado em ta durante 22 horas sob uma corrente de nitrogênio. O bruto foi saciado bruscamente com NaHCO₃ saturado em ta e filtrado sobre um tampão de sílica-gel. O bruto foi evaporado e purificado por meio de placas de preparação para fornecer 17 mg do produto.

EXEMPLO 62

Etapa 1

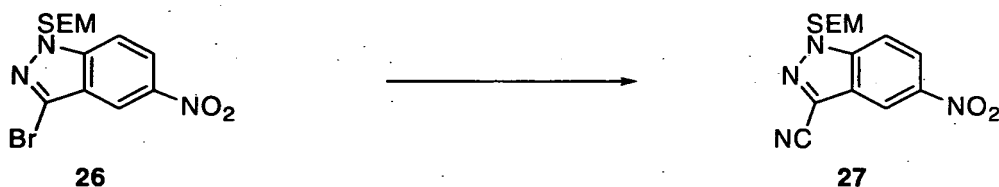
10 Preparação de 3-Bromo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol



A uma solução de **15** (7,9 g, 32,6 mmols) em DMF (163 mL) foram adicionados 60% em peso de NaH (2,0 g, 49 mmols) em porções durante 5 minutos em ta. O bruto foi agitado em ta durante 30 minutos antes da adição de SEMCI (7,5 mL, 42,4 mmols) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 58 horas. O bruto foi bruscamente com H₂O e diluído em EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc 3X. A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada, e evaporada. O bruto foi cromatografado para fornecer 7,4 g do produto.

Etapa 2

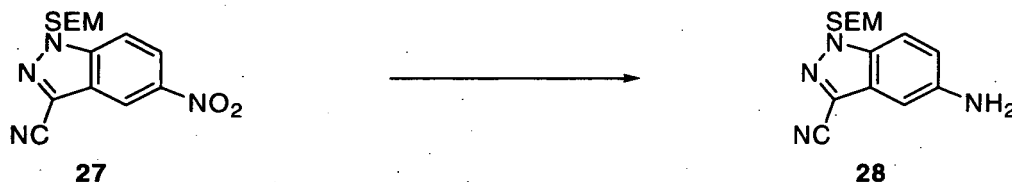
20 Preparação de 5-Amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbonitrila



A uma solução de brometo **26** (550 mg, 1,34 mmol) em DMF (5 mL) em um vaso de reação de microondas de 10 mL foram adicionados ZnCN_2 (160 mg, 1,34 mmol), e PdCl_2dppf (320 mg, 0,39 mmol). O bruto foi selado com tampa de vaso de reação. O bruto foi aquecido a 180°C em um microondas otimizador de EMRY durante 1800 segundos. O bruto foi resfriado e saciado bruscamente com água em ta. O bruto foi diluído em EtOAc e lavado com H_2O 3X. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. O bruto foi cromatografado para fornecer 150 mg do produto.

Etapa 3

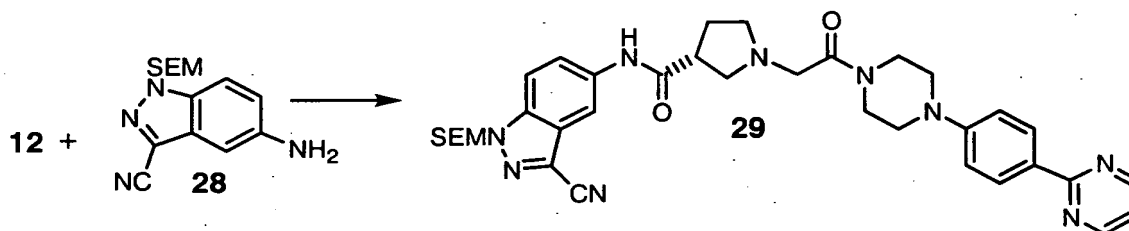
10 Preparação de 5-Amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbonitrila



A uma solução de nitrila **27** (150 mg, 0,47 mmol) em EtOAc (5 mL) foram adicionados 10% em peso de Pd/C (30 mg). O bruto foi capeado com uma válvula reguladora de 3 direções com conexões para ambos vácuo e também um balão de gás de hidrogênio. O bruto foi desgaseificado utilizando vácuo interno e repressurizado com gás de hidrogênio. O processo foi repetido 5X. O bruto foi agitado em ta durante 4 horas. O bruto foi filtrado através de um filtro de microfibra. O filtrado foi evaporado e purificado por meio de placa de preparação para fornecer 70 mg do produto.

20 Etapa 4

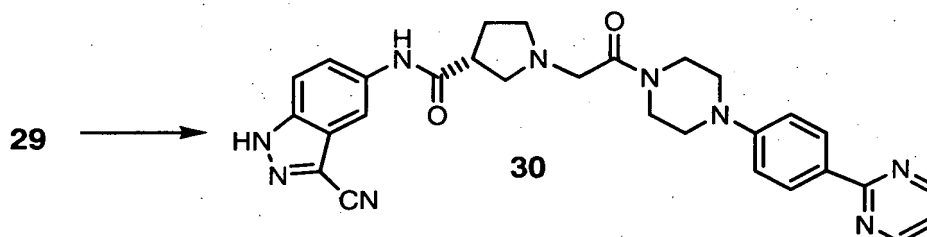
Preparação de [3-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



- Amina **28** (242 mg, 0,84 mmol) e ácido carboxílico **12** (162 mg, 0,42 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (2 mL) e DMF (2 mL). Ao bruto foram adicionados DIPEA (0,3 mL, 1,68 mmol), e HATU (326 mg, 0,84 mmol). O bruto foi agitado em ta durante 18 horas sob uma corrente de nitrogênio.
- 5 O bruto foi saciado bruscamente com NaHCO_3 saturado em ta. O bruto foi diluído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca-da sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. O bruto foi cromatografado para fornecer 212 mg do produto.

Etapa 5

- 10 **Preparação de (3-ciano-1H-indazol-5-il)-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico**

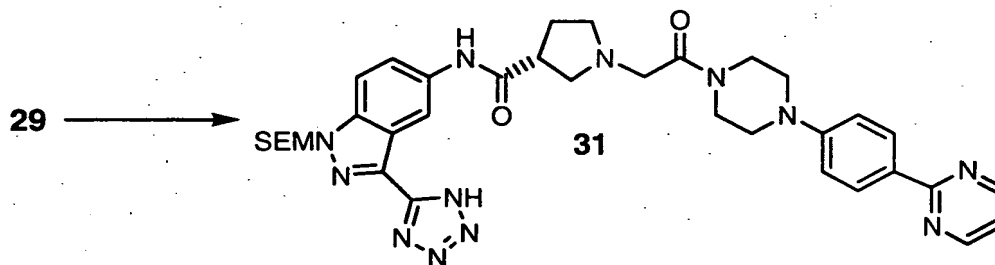


- A uma solução de **29** (20 mg, 0,03 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 18 horas. O bruto foi evaporado e saciado bruscamente com NaHCO_3 saturado em ta. O bruto foi evaporado e filtrado através de um tampão de sílica-gel e evaporado. O bruto foi purificado por meio de placa de preparação para fornecer 13 mg do produto.
- 15

EXEMPLO 63

Etapa 1

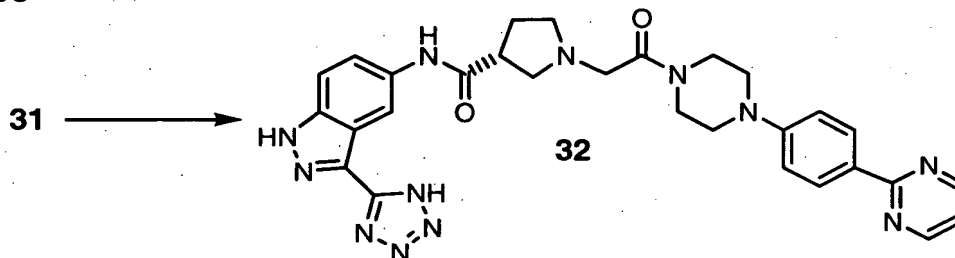
- 20 **Preparação de [3-(1H-tetrazol-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico**



A uma solução de **29** do Exemplo 62 etapa 4 (40 mg, 0,061 mmol) em DMF foram adicionados NaN₃ (12 mg, 0,18 mmol) e NH₄Cl (13 mg, 0,24 mmol). O bruto foi agitado a 100°C durante 18 horas. O bruto foi resfriado, evaporado, e filtrado através de um tampão de algodão. O bruto foi evaporado e purificado por meio de placa de preparação para fornecer 31 mg de uma mistura de dois isômeros.

Etapa 2

Preparação de [3-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico

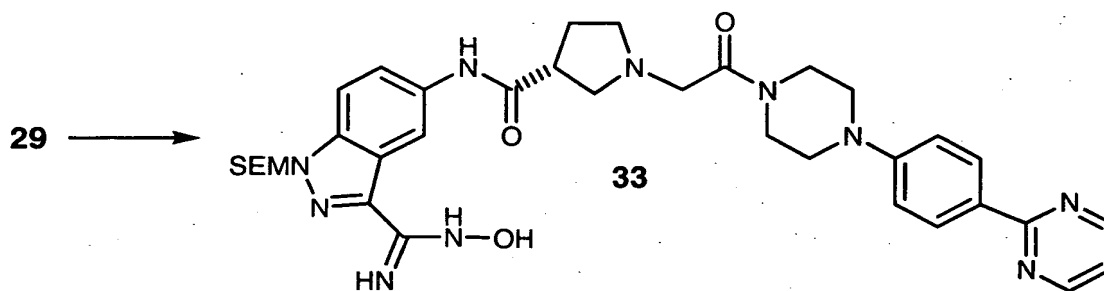


A uma solução de **31** da etapa 1 (31 mg, 0,054 mmol, 2 isômeros) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 5 horas. O bruto foi evaporado e saciado bruscamente com NaHCO₃ saturado em ta. O bruto foi evaporado e filtrado através de um tampão de sílica-gel e evaporado. O bruto foi purificado por meio de placa de preparação para fornecer 13 mg do produto.

EXEMPLO 64

Etapa 1

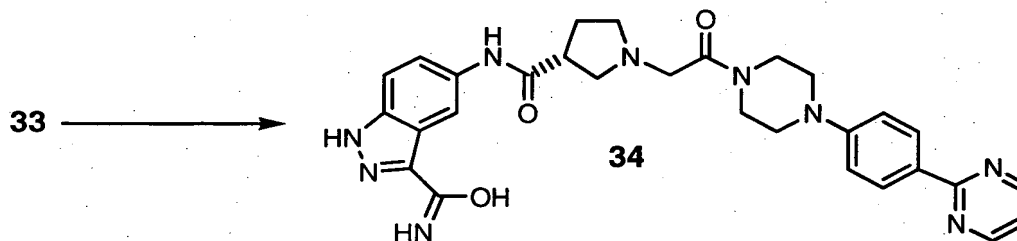
Preparação de ácido 5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboximídico



A uma solução de nitrila **29** do Exemplo 63 etapa 4 (40 mg, 0,06 mmol) em EtOH (0,4 mL) foram adicionados DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol) e NH₂OH.HCl (21 mg, 0,3 mmol) em ta. O bruto foi agitado a 45 °C durante 18 horas. O bruto foi resfriado, evaporado, e filtrado através de um tampão de algodão. O bruto foi evaporado e purificado por meio de placa de preparação para fornecer 18 mg do produto.

Etapa 2

Preparação de ácido 5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-1H-indazol-3-carboximídico

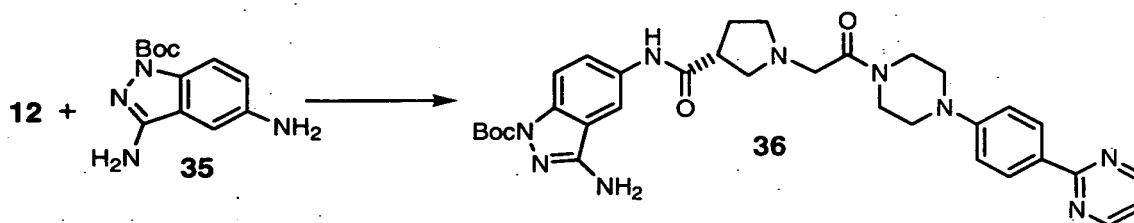


A uma solução de **33** da etapa 1 (18 mg, 0,03 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 5 horas. O bruto foi evaporado e saciado bruscamente com NaHCO₃ saturado em ta. O bruto foi evaporado e filtrado através de um tampão de sílica-gel e evaporado. O bruto foi purificado por meio de placa de preparação para fornecer 18 mg do produto.

EXEMPLO 65

Etapa 1

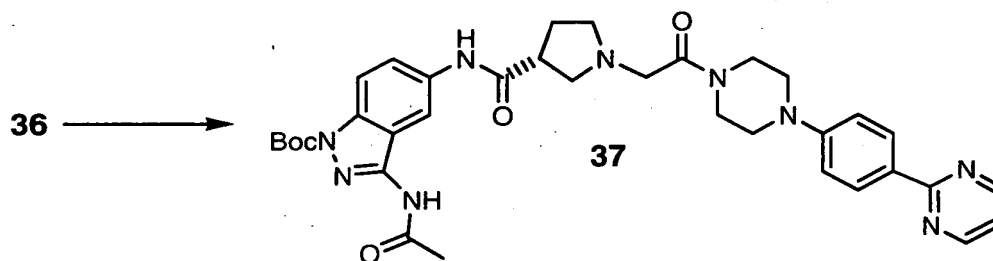
Preparação de terc-butil éster de ácido 3-amino-5-[(1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-indazol-1-carboxílico



- A uma solução de amina **35** (283 mg, 1,14 mmol, preparada de acordo com WO 03/064397) em CH_2Cl_2 (5 mL) e DMF (3 mL) foram adicionados ácido carboxílico **12** do Exemplo 1 etapa 9 (375 mg, 0,95 mmol), diisopropiletilamina (0,4 mL, 2,28 mmols), e HATU (433 mg, 1,14 mmol).
- 5 O bruto foi agitado durante a noite em ta sob uma corrente de nitrogênio. Ao bruto foram adicionadas mais porções de amina **35** (283 mg, 1,14 mmol), HATU (433 mg, 1,14 mmol), e diisopropiletilamina (0,4 mL, 2,28 mmols). Ao bruto foram adicionados CH_2Cl_2 (5 mL) e DMF (3 mL). O bruto foi agitado em ta durante um total de 85 horas sob uma corrente de nitrogênio. O bruto
- 10 foi saciado bruscamente com NaHCO_3 saturado em ta. O bruto foi diluído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. O bruto foi cromatografado para fornecer 410 mg do produto.

Etapa 2

- 15 **Preparação de terc-butil éster de ácido 3-Acetilamino-5-[(1-[2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-indazol-1-carboxílico**

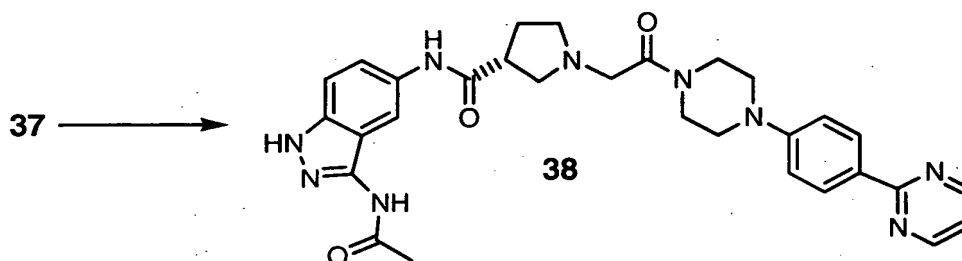


- A uma solução de **36** da etapa 1 em CH_2Cl_2 (0,3 mL) e piridina (0,3 mL) foi adicionado cloreto de acetila (50 μL , 0,7 mmol) em ta. O bruto foi
- 20 agitado em ta durante 30 minutos. O bruto foi saciado bruscamente com NaHCO_3 saturado em ta. O bruto foi dividido entre EtOAc e H_2O . A camada orgânica foi lavada com H_2O , salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e e-

vaporada. O bruto foi cromatografado para fornecer 20 mg do produto.

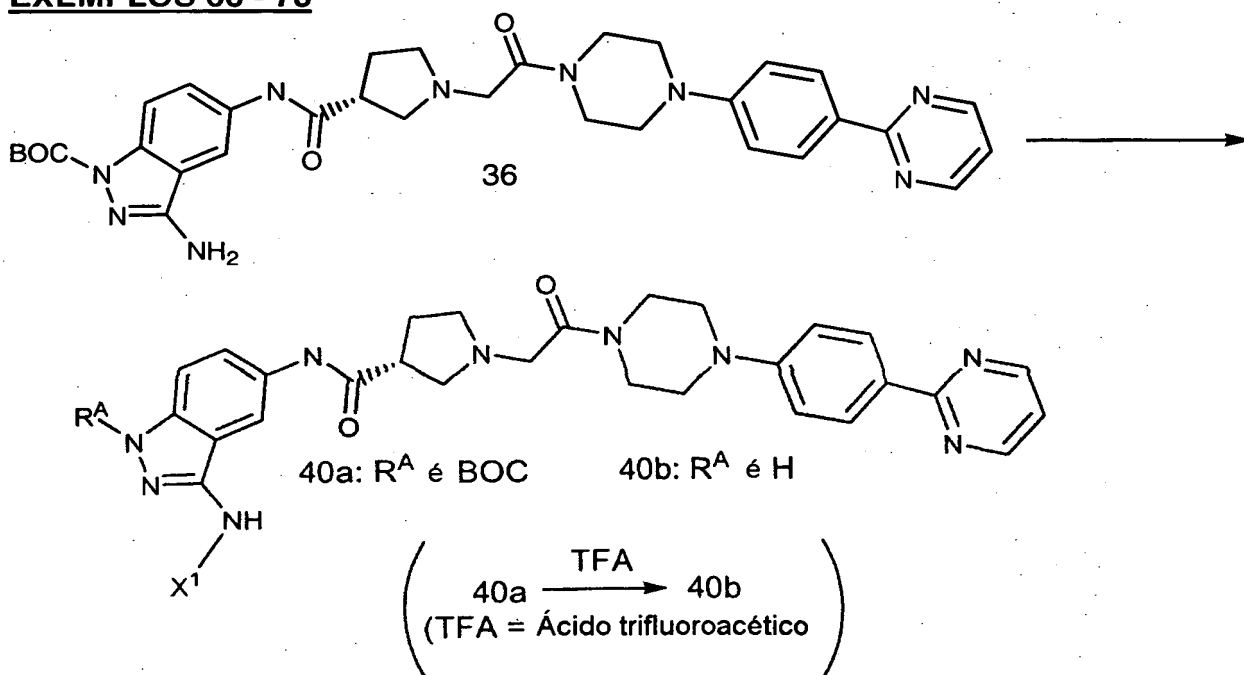
Etapa 3

Preparação de (3-acetilamino-1H-indazol-5-il)-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



- 5 A uma solução de **37** da etapa 2 (20 mg, 0,03 mmol) **37** em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 17 horas. O bruto foi saciado bruscamente com NaHCO_3 saturado em ta. O bruto foi dividido entre EtOAc e H_2O . A camada orgânica foi lavada com H_2O , salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e evaporada. O bruto foi
- 10 cromatografado para fornecer 6,1 mg do produto.

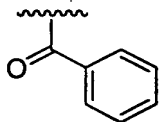
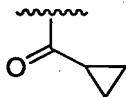
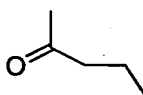
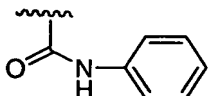
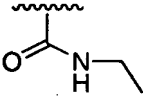
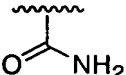
EXEMPLOS 66 - 73



Composto **36** foi utilizado para preparar compostos de fórmula **40b** onde X^1 é definido na Tabela 2. Para obter o substituinte X^1 desejado, Composto **36** é reagido com X^1 's correspondentes comercialmente disponíveis.

veis, cloreto de ácido, isocianato ou cloreto de sulfonila. O grupo BOC é em seguida removido com ácido trifluoroacético. Na Tabela 2 "Ex" representa "Exemplo".

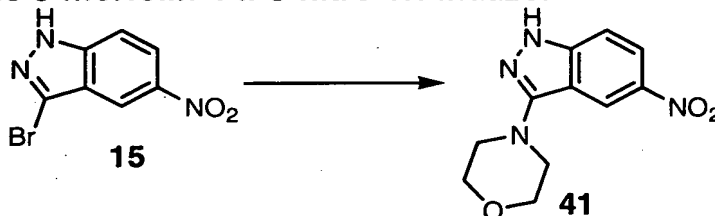
TABELA 2

<u>Ex</u>	<u>X¹</u>	<u>Espectrometria de massa LC</u> <u>M+1 @ tempo de retenção</u>
66	H	526,1 @ 2,13
67		630,1 @ 2,71
68		594,3 @ 2,12
69		596,3 @ 2,15
70		645,4 @ 2,60
71		604,3 @ 2,10
72		597,3 @ 2,20
73		669,3 @ 1,98

5 **EXEMPLO 74**

Etapa 1

Preparação de 3-morfolin-4-il-5-nitro-1H-indazol

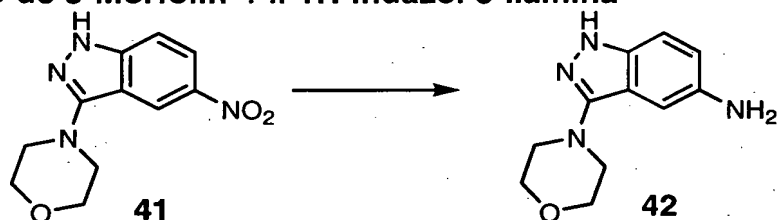


3-Bromo-5-nitro-1H-indazol (0,5 gm, 2 mmols) foi dissolvido em

3,5 ml de morfolina e aquecido em um tubo selado durante 40 horas. A mistura foi então resfriada e adicionada a etilacetato, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. Após cromatografia em sílica-gel utilizando 20-50% de etilacetato/hexanos como eluente o composto do título foi obtido (210 mg, 0,85 mmol).

Etapa 2

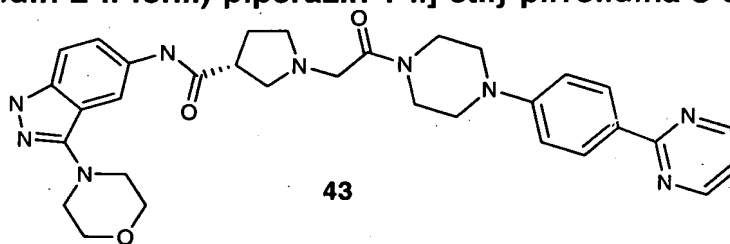
Preparação de 3-Morfolin-4-il-1H-indazol-5-ilamina



3-Morfolin-4-il-5-nitro-1H-indazol (210 mg) foi dissolvido em 10 ml de metanol e a mistura hidrogenada em 1 atm de hidrogênio utilizando 10% de Pd/C (50 mg) como catalisador. Após 24 horas, a mistura foi filtrada e evaporada para uso na próxima etapa.

Etapa 3

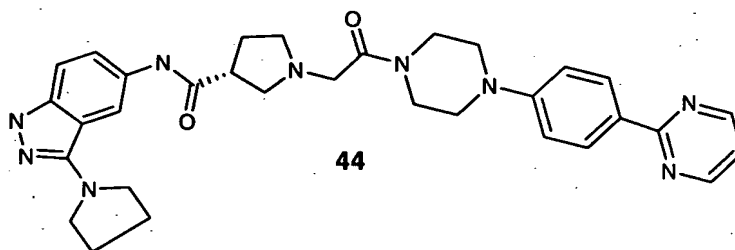
Preparação de (3-morfolin-4-il-1H-indazol-5-il)-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento no Exemplo 1 etapa 10 exceto que a amina 42 da etapa 2 foi utilizada em lugar da amina 13.

EXEMPLO 75

Preparação de (3-pirrolidin-1-il-1H-indazol-5-il)-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico

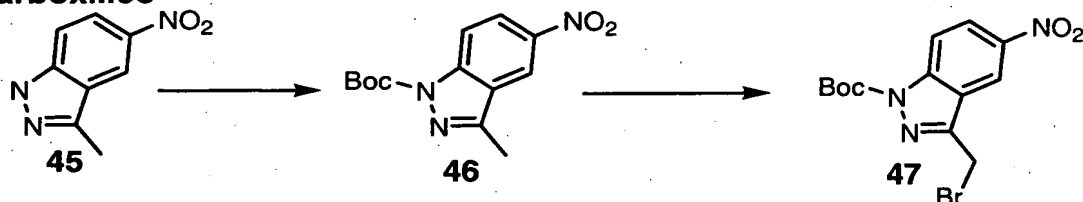


O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos no Exemplo 74, Etapas 1 e 2, e Exemplo 1, etapa 10, utilizando pirrolidina em lugar de morfolina no Exemplo 74, etapa 1. A amina preparada seguindo o procedimento de Exemplo 76, Etapas 1 e 2, é utilizada em lugar de amina 13 no procedimento de Exemplo 1, etapa 10.

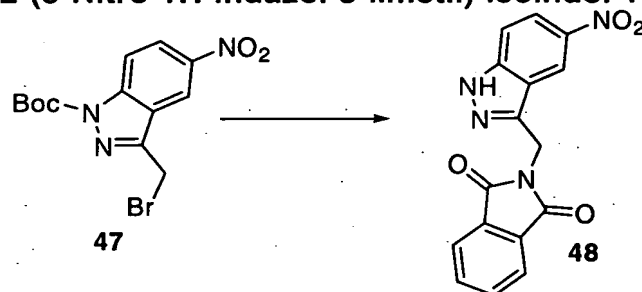
EXEMPLO 76

Etapa 1

Preparação de terc-butil éster de ácido 3-bromometil-5-nitro-indazol-1-carboxílico



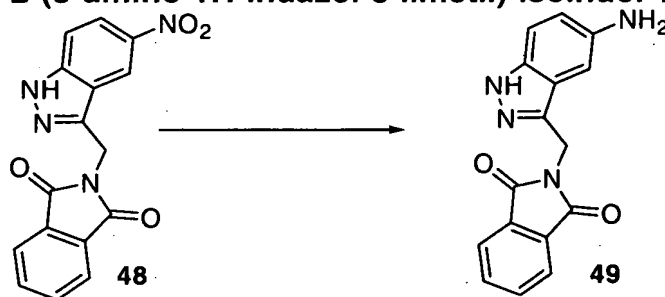
3-Metil-5-nitro-1H-indazol (1,89 gm, 10,2 mmols) foi dissolvido em 20 ml de acetonitrila. Uma quantidade catalítica de DMAP seguida por trietilamina (2,13 ml, 1,5 eq) e di-terc.butildicarbonato (2,88 gm, 1.3 eq) foi adicionada e agitada durante 3 horas. A mistura reacional foi evaporada até a secura e dissolvida em acetato de etila e lavada com 0,1 N de HCl. A camada de acetato de etila foi lavada duas vezes com água, secada sobre sulfato de magnésio e cromatografada em sílica-gel para fornecer um composto de Boc de 2,05 gm. Toda a quantidade de Composto de Boc foi dissolvida em 20 ml de CCl₄ e benzoilperóxido (179 mg, 0,74 mmol) e N-bromossuccinimida (1,45 gm, 8,14 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi refluxada durante duas horas. Após 2 horas 179 mg de benzoilperóxido foram adicionados e a mistura reacional refluxada durante 18 horas. A mistura reacional foi resfriada e lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio. Após cromatografia em sílica-gel, 1,32 gm de produto do título foi obtido.

Etapa 2**Preparação de 2-(5-Nitro-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindol-1.3-diona**

5 CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=CC(=CC=C2C1)C(Br)=C3C(=CC=C3)[N+](=O)[O-] (0,63 g, 1,77 mmol) e ftalimida de potássio (0,396 g, 1,2 eq) foram agitados em DMF (1 mL) a 80°C durante duas horas. TLC (20% de EtOAc/hexano) mostrou material de partida consumido e novos produtos formados. Após DMF ser evaporada, um resíduo, 1,33 g, foi obtido. O resíduo resultante foi agitado em DCM e filtrado. A torta filtrante em seguida lavada com DCM seguido por hexano. A evaporação do filtrado forneceu 0,79 g de bruto. Cromatografia instantânea (20 a 30% de EtOAc/hexano) forneceu uma mistura,

 10 duas manchas mostradas em TLC. Durante a preparação da amostra, precipitado sólido e o sólido foram coletados, 95 mg. MS mostrou produto de de-Boc, (M+H)⁺ a 323. Uma quantidade adequada desta mistura foi tratada com TFA em DCM durante duas horas. TLC mostrou uma mancha e MS forneceu (M+H)⁺ a 323. A mistura restante foi agitada em uma mistura de

 15 TFA (6 mL) e DCM (10 mL) durante duas horas. Evaporação de TFA e DCM forneceu o produto desejado, 0,71 g, (produção quant.).

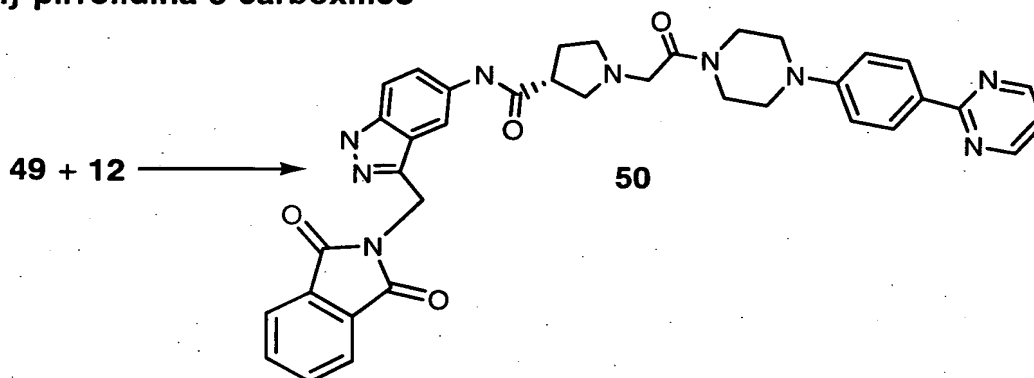
Etapa 3**Preparação de 2-(5-amino-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindol-1.3-diona**

20 2-(5-Nitro-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindol-1.3-diona (0,71 gm) foi dissolvido em metanol e hidrogenado em 1 atm. Utilizando 10% de Pd/C (catalítico) durante 18 horas. O catalisador foi filtrado e a mistura evaporada

para obter 614 mg de produto do título.

Etapa 4

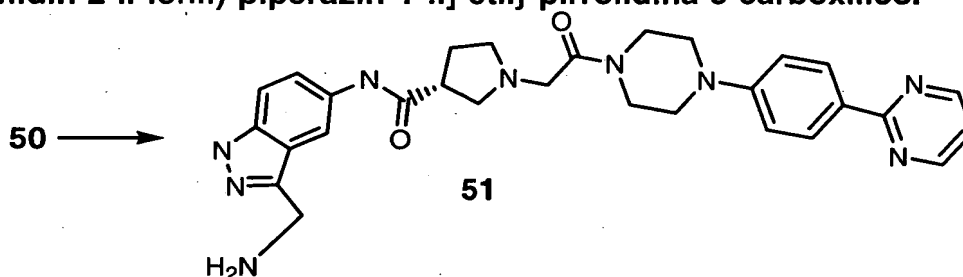
Preparação de [3-(1.3-dioxo-1.3-diidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-etil-pirrolidina-3-carboxílico



2-(5-Amino-1H-indazol-3-ilmetil)-isoindol-1.3-diona (composto 49 da etapa 3, 614 gm, 2 mmols) e composto 12 (do Exemplo 1 etapa 9) foram dissolvidos em 10 ml de DMF. Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (HATU) (660 mg, 1,7 mmol) e diisopropiletilamina (0,9 ml, 5 eq.). Após agitar 4 horas, a mistura reacional foi adicionada à salmoura e extraída com etilacetato, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O bruto foi cromatografado em sílica-gel para obter 440 mg de produto do título.

EXEMPLO 77

Preparação de (3-aminometil-1H-indazol-5-il)-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-etil-pirrolidina-3-carboxílico.



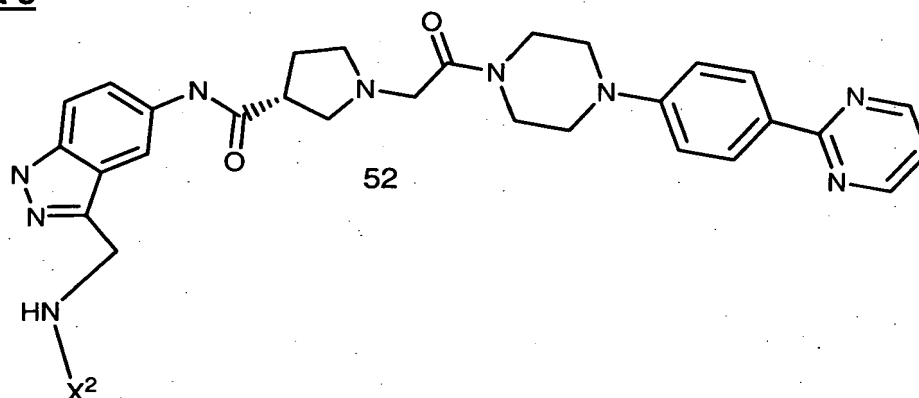
[3-(1.3-dioxo-1.3-diidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-etil-pirrolidina-3-carboxílico (composto 50 do Exemplo 78, 424 mg, 0,633 mmol) foi dissolvido em etanol e 0,31 ml de hidrato de hidrazina. A mistura foi aquecida a 80 C

durante 20 horas e em seguida evaporada até a secura. A mistura foi cromatografada em sílica-gel para obter 100 mg de produto do título.

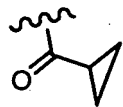
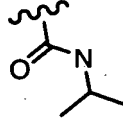
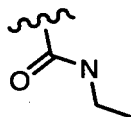
EXEMPLOS 78 a 84

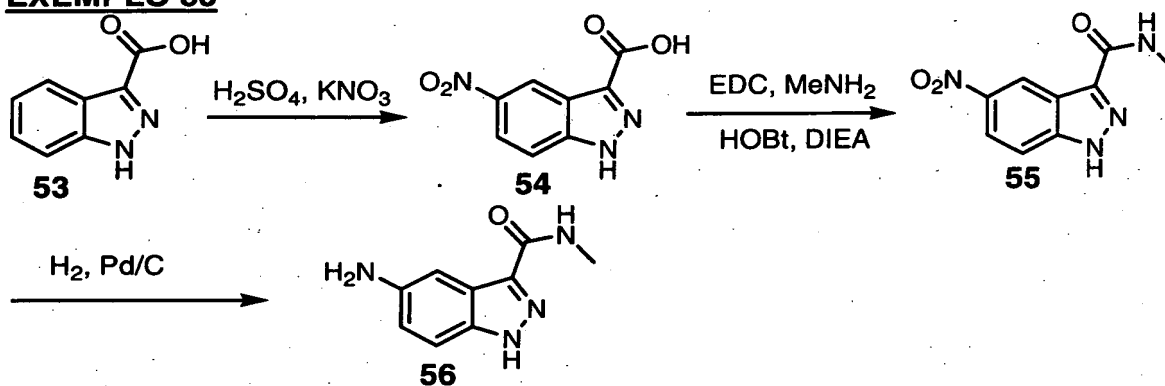
Seguindo um procedimento similar aquele dos Exemplos 66 a 73 composto 51 (do Exemplo 77) foi utilizado para preparar compostos de fórmula 52 onde X^2 é definido na Tabela 3. Para obter o composto final desejado nos Exemplos 78, 80 e 81, Composto 51 é reagido com X^2 's correspondente comercialmente disponível cloreto de ácido. Para obter o composto final desejado nos Exemplo 79, 83 e 84 Composto 51 é reagido com X^2 's correspondente comercialmente disponível isocianato. Para obter o composto final desejado no Exemplo 82, Composto 51 é reagido com X^2 's correspondente comercialmente disponível cloreto de sulfonila. Na Tabela 3 "Ex" representa "Exemplo".

Tabela 3



<u>Ex</u>	<u>X^2</u>
78	-C(O)CH ₃
79	-C(O)NH ₂
80	

81	
82	
83	
84	

EXEMPLO 85**Etapa 1****Preparação de ácido 5-Nitro-1H-indazol-3-carboxílico (54)**

A uma suspensão de ácido indazol-3-carboxílico (composto 53, 3,0 g, 18 mmols) em 18 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C foi adicionado nitrato de potássio (2,0 g, 18 mmols). A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, vertida em 150 mL de gelo e extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada e concentrada para fornecer composto 54 (2,9 g) como o isômero maior.

Etapa 2**Preparação de metilamida de ácido 5-Nitro-1H-indazol-3-carboxílico (55).**

A uma solução de composto 54 (100 mg, 0,483 mmol), cloridrato

de metilamina (52,2 mg, 0,773 mmol), HOBt (130 mg, 0,966 mmol) e DIEA (0,34 mL, 1,95 mmol) em N-metilpirrolidinona foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (148 mg, 0,773 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e diluída com 10 mL de acetato de etila. A mistura foi lavada com água e um precipitado sólido amarelo. O precipitado foi coletado por filtração para fornecer composto 55 (67 mg).

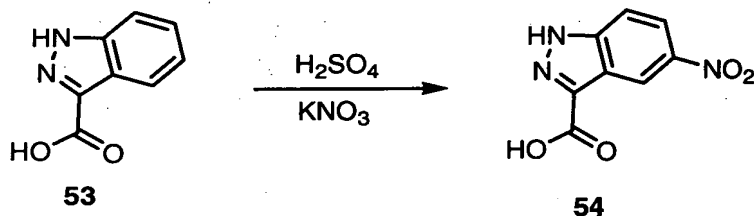
Etapa 3

Preparação de metilamida de ácido 5-Amino-1H-indazol-3-carboxílico (56).

A uma suspensão de composto 55 (65 mg) em 5 mL de metanol foi adicionada uma quantidade catalítica de 5% de paládio sobre carbono. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 4 horas e filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado para fornecer composto 56 (59 mg).

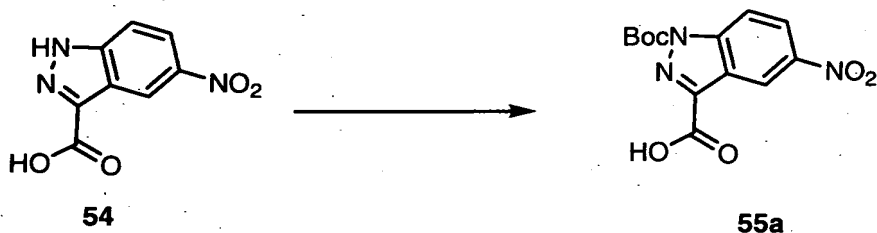
EXEMPLO 86

Etapa 1



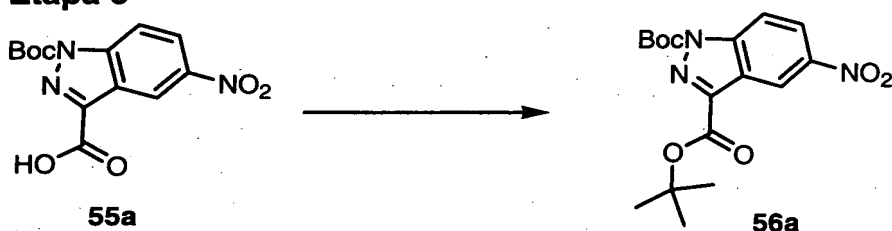
A uma suspensão de ácido indazol-3-carboxílico (3,0 g, 18 mmols) em 18 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C foi adicionado nitrato de potássio (2,0 g, 18 mmols). A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, vertida em 150 mL de gelo e extraída três vezes com acetato de etila (90 mL total). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada e concentrada para fornecer (54) (2,9 g) como o produto principal.

Etapa 2



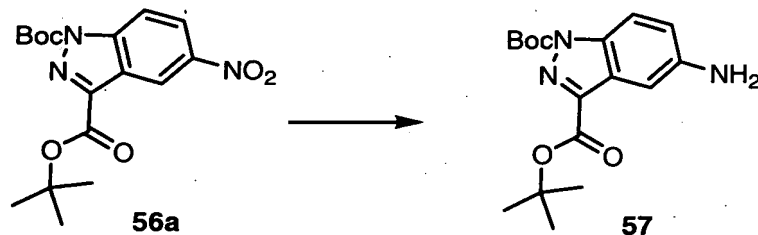
- A uma solução de composto 54 (230 mg, 1,11 mmol) em 5 mL de THF foi adicionada solução de hidróxido de sódio (1 M, 3,3 mL, 3,33 mmols), e em seguida dicarbonato de t-butila (364 mg, 1,67 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e tratada com 3,4 mL de 1 N de HCl. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer composto 55a (307 mg).

Etapa 3



- A uma solução de composto 55a (307 mg, 1,00 mmol) foi adicionado *N, N'*-diisopropil-*t*-butil isouréia (880 mg, 4,00 mmols). A reação foi aquecida até o refluxo durante a noite e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna (3:1 de hexano/acetato de etila) para fornecer composto 56a (179 mg).

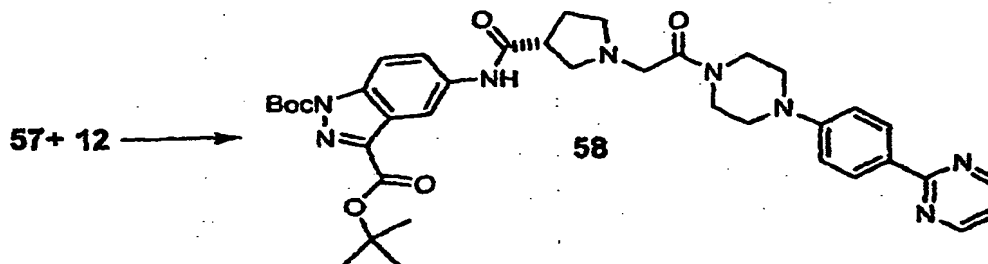
Etapa 4



- A uma mistura do composto 56a (150 mg, 0,413 mmol) em 5 mL de metanol foi adicionada uma quantidade catalítica de 5 % de paládio sobre carbono. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante a noite e filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado para fornecer composto 57 (98 mg). O material foi utilizado

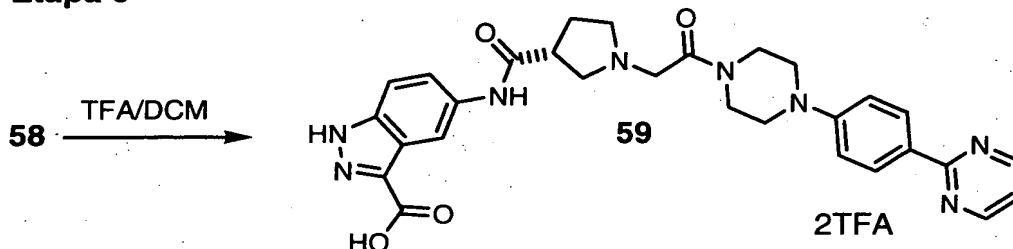
como tal sem outra purificação.

Etapa 5



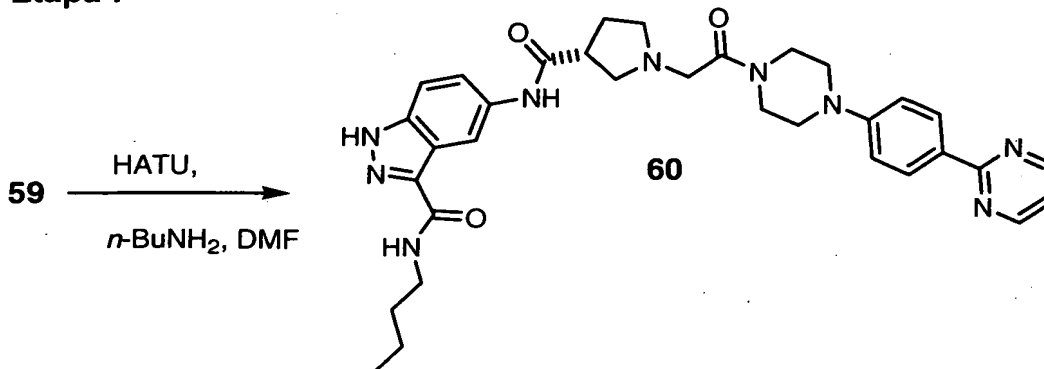
A uma solução de composto 57, da etapa 4, (98 mg, 0,29 mmol), 12 (sal de TFA com LiCl, 211 mg, 0,29 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,29 mmol) e diisopropilamina (0,15 mL, 0,90 mmol) em DMF foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (73 mg, 0,38 mmol). A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente durante duas horas, concentrada e purificada cromatografia de fase reversa para fornecer 58 como um sal de TFA (180 mg).

10 Etapa 6



Composto 58, da etapa 5, (180 mg, 0,192 mmol) foi tratado com TFA/DCM (3 mL/3mL) em temperatura ambiente. A reação foi agitada durante uma hora e concentrada para fornecer 59 (115 mg).

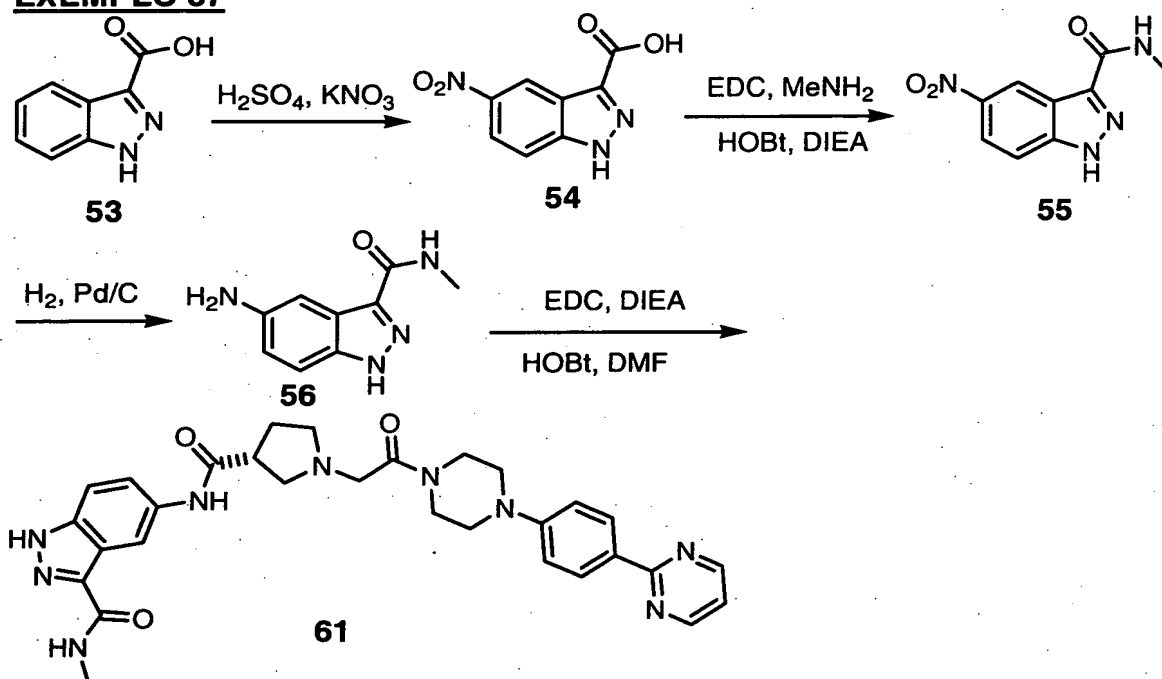
Etapa 7



A uma solução de composto 59 (10 mg, 0,013 mmol) e *n*-

butilamina (1,9 mg, 0,026mmol) em 1,5 mL de DMF foi adicionado HATU (14 mg). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa para fornecer 60 (5 mg).

5 **EXEMPLO 87**



Etapa 1

A uma suspensão de ácido indazol-3-carboxílico (composto 53, 3,0 g, 18 mmols) em 18 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C foi adicionado nitrato de potássio (2,0 g, 18 mmols). A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, vertida em 150 mL de gelo e extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada e concentrada para fornecer composto 54 (2,9 g) como o isômero maior.

Etapa 2

A uma solução de composto 54 (100 mg, 0,483 mmol), cloridrato de metilamina (52,2 mg, 0,773 mmol), HOBT (130 mg, 0,966 mmol) e DIEA (0,34 mL, 1,95 mmol) em N-metilpirrolidinona foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (148 mg, 0,773 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e diluída com 10 mL de acetato de etila. A mistura foi lavada com água e um precipitado sólido

amarelo. O precipitado foi coletado por filtração para fornecer composto 55 (67 mg).

Etapa 3

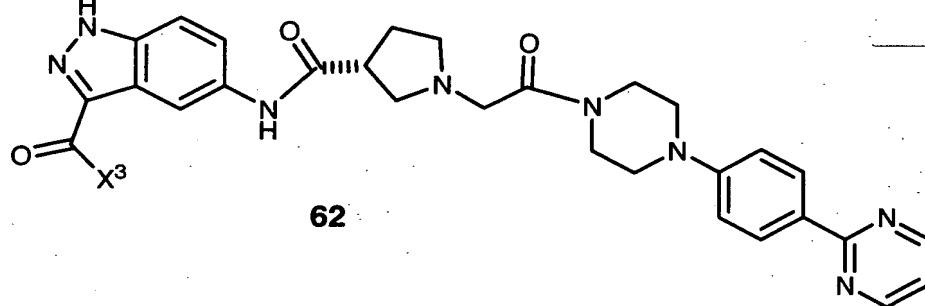
A uma suspensão de composto 55 (65 mg) em 5 mL de metanol foi adicionada uma quantidade catalítica de 5% de paládio sobre carbono. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 4 horas e filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado para fornecer composto 56 (59 mg).

Etapa 4

Composto 56 foi reagido com composto 12 (Exemplo 1 etapa 9) seguindo o procedimento de Exemplo 1, etapa 10, para preparar composto 61. Espectrometria de massa: 610, LCMS Tempo de retenção 3,58 minutos.

EXEMPLOS 88 a 97

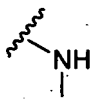
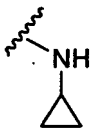
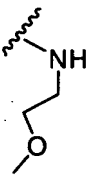
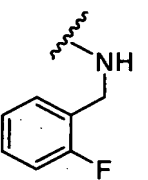
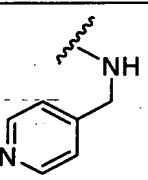
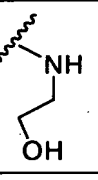
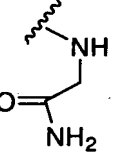
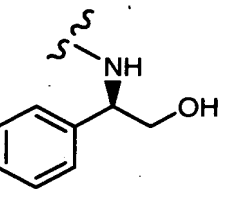
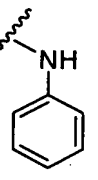
Compostos de fórmula 62:



onde X^3 é definido na Tabela 4 foi preparado do composto 59 (do Exemplo 86 etapa 6) seguindo um procedimento similar aquele descrito no Exemplo 86 etapa 7 e utilizando a amina correspondente de X^3 . Na Tabela 4 "Ex" representa "Exemplo".

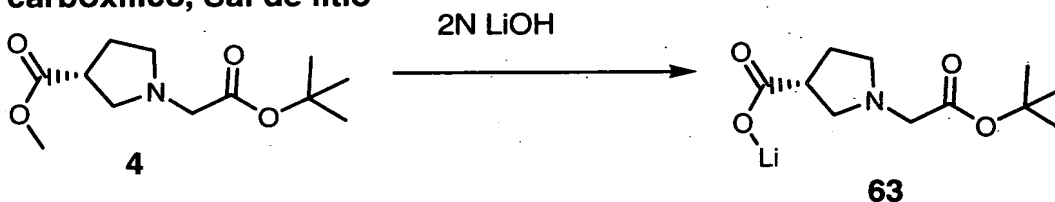
Tabela 4

<u>Ex</u>	<u>X^3</u>	<u>Tempo de re-</u> <u>tenção</u> <u>(min)</u>	<u>Espec. Massa</u>
88		3,33	596

89		2,84	568
90		3,11	594
91		2,42	612
92		3,71	662
93		2,44	645
94		2,63	598
95		2,54	611
96		3,28	674
97		3,72	630

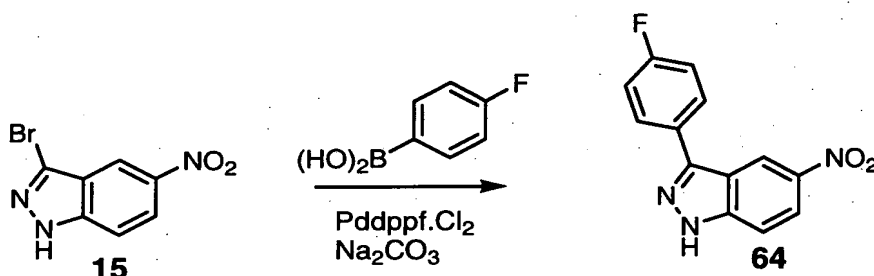
EXEMPLO 98**Etapa 1**

Preparação de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidina-3-carboxílico, Sal de lítio



5 Metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidina-3-carboxílico 4 (veja Exemplo 1 etapa 2) (0,753 g, 3,098 mmols) foi dissolvido em MeOH/THF (10 ml; 1/1) e 2N de Hidróxido de lítio (1,5 ml; 3 mmols) foram adicionados. A solução resultante foi agitada durante duas horas, e solvente foi evaporado produzindo composto do título **63** como um sólido branco

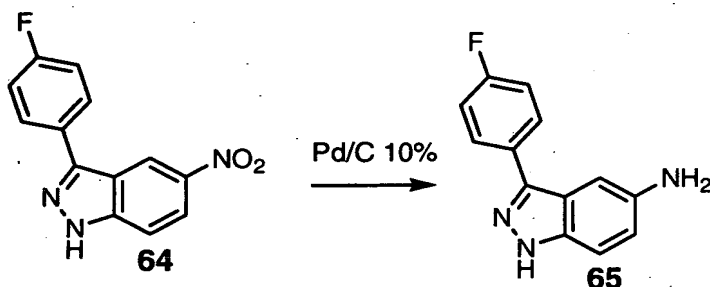
10 co (0,71 g, 100%). Espec. Massa ES (230, MH).

Etapa 2

3-Bromo-5-nitro-1H-indazol (Composto 15 (veja Exemplo 2 etapa 2), 0,5 g, 2,06mmols), ácido 4-Fluorofenilborônico (720 mg, 5,14 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (252mg, 0,31mmol), e Na₂CO₃ (657 mg, 6,20 mmols) foram adicionados a um vaso de microondas de 25 ml. DME (16 ml) e H₂O (4 ml) foram adicionados subsequentemente. A mistura foi aquecida sob microondas a 150°C durante 20 minutos. A mistura reacional foi em seguida filtrada através de uma almofada de celita. O filtrado foi concentrado, e purificado por coluna instantânea (25% de EtOAc/Hex) para produzir o Composto 64 (0,3

15 g, 1,17 mmol).

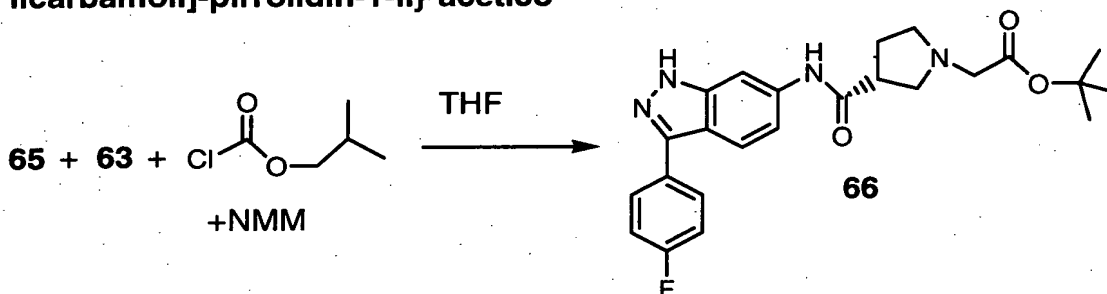
20

Etapa 3

Composto 64 (0,57 g, 2,22 mmols) foi dissolvido em EtOAc (20 ml)/MeOH (20 ml). Pd/C (10 em peso %, cat.) foi adicionado. A mistura foi submetida a 3,51 kg/cm² de H₂ sobre um aparelho Par em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado para produzir Composto 65 (492 mg, 2,16 mmols).

Etapa 4

Preparação de terc-butil éster de ácido {3-[3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acético

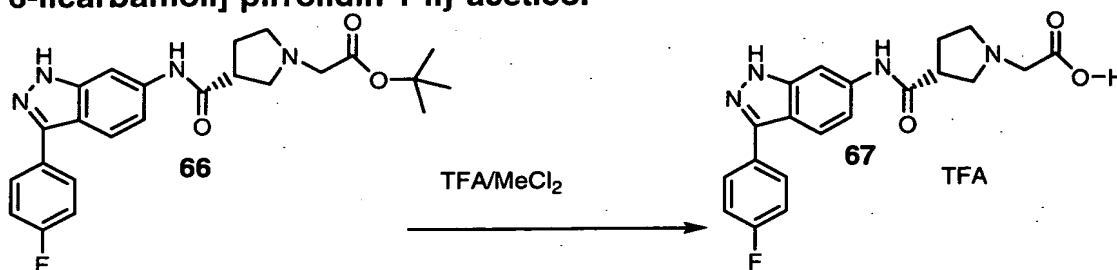


Ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-pirrolidina-3-carboxílico, sal de Lítio 63 (da etapa 1) (665 mg, 2,83 mmols) e N-Metil morfolina (0,84 ml, 7,65 mmols) foram dissolvidos em THF (50 ml) em seguida solução resfriada para 0°C. Cloroformiato de isobutila (0,37 ml, 2,83 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado gota a gota, e agitado a 0°C durante uma hora. 3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-ilamina 65 (da etapa 2) (576 mg, 2,54 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado gota a gota em seguida agitado em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (150 ml), Água (60 ml) e 5% de NaOH (10 ml). Camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, e solvente evaporado produzindo um resíduo que foi dissolvido e agitado em Metanol (30 ml) e 1N de NaOH (10 ml) durante 10 minutos. Reação foi concentrada, resíduo extraído com EtOAc (200 ml) lavado com H₂O (30 ml), secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado produzindo composto

do título 66 como um sólido branco (700 mg, 63%).

Etapas 5

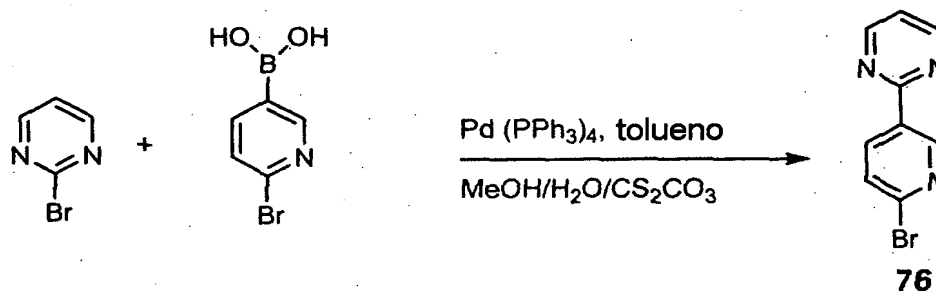
Preparação de trifluoroacetato de ácido {3-[3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-ilcarbamoyl]-pirrolidin-1-il}-acético.



- 5 Composto 66 (700 mg, 1,60 mmol) foi agitado em ácido trifluoroacético (20%, 10 ml) durante duas horas, em seguida o solvente foi evaporado produzindo o composto do título como sal de trifluoroacetato 67 como um sólido branco. (790 mg, 100%) ESMS (MH, 383).

Etapas 6

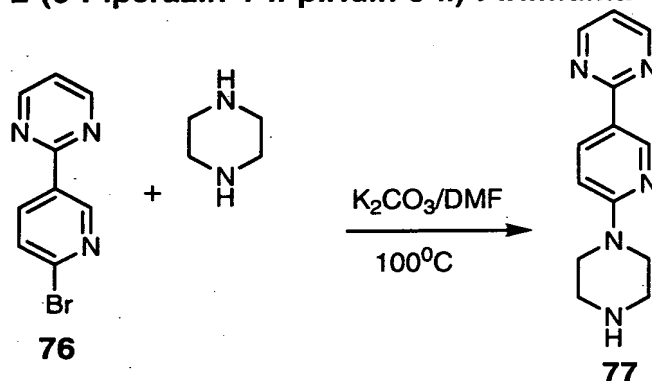
- 10 **Preparação de 2-(6-Bromo-piridin-3-il)-Pirimidina**



- 15 Uma mistura de 2-bromopirimidina (0,43 g, 2,70 mmols), ácido 2-bromopiridina-5-borônico (0,55 g, 2,72 mmols), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (300 mg, 0,259 mmol), carbonato de cério (1,15 g, 3,03 mmols) foi agitada em MeOH/tolueno/água (15 ml, 1/1/1) até a temperatura de refluxo durante a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc (200 ml) e água (50 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e solvente evaporado produzindo um resíduo que foi purificado em sílica-gel eluindo com 25% de v/v EtOAc/hexanos produzindo produto 76 como sólido branco. (0,55 g, 85%)
- 20 ESMS (MH, 236).

Etapas 7

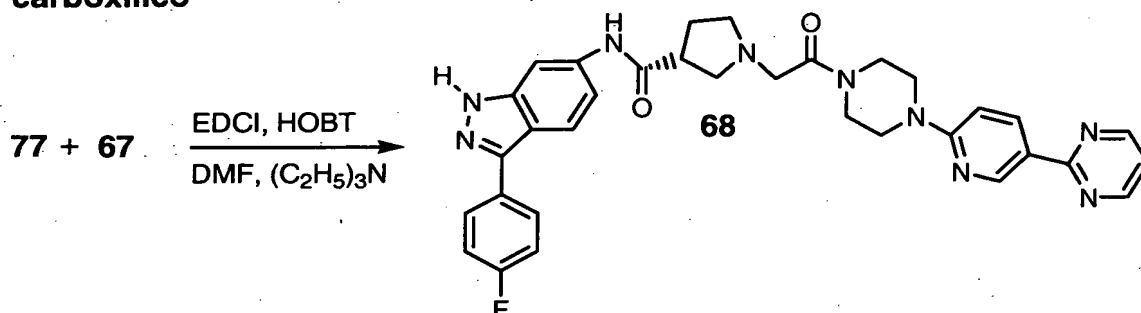
Preparação de 2-(6-Piperazin-1-il-piridin-3-il)-Pirimidina



Uma mistura de 2-(6-Bromo-piridin-3-il)-Pirimidina **76** (100 mg, 0,425 mmol), carbonato de potássio (100 mg, 0,724 mmol), e piperazina (100 mg, 1,16 mmol) em DMF (5ml) foi agitada a 100°C durante uma hora. A reação foi resfriada, solvente evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em MeCl₂ (150 ml), lavado com H₂O (50 ml), secado sobre MgSO₄, filtrado e solvente evaporado produzindo produto do título **77** como um sólido branco (100 mg, 98%). ESMS (MH, 242).

Etapas 8

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



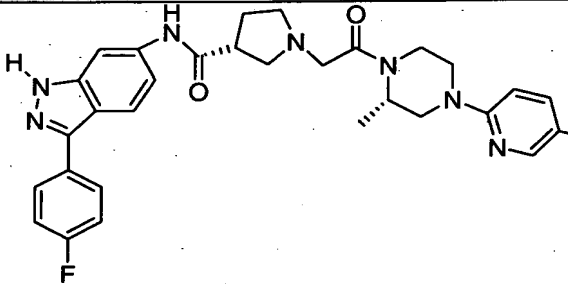
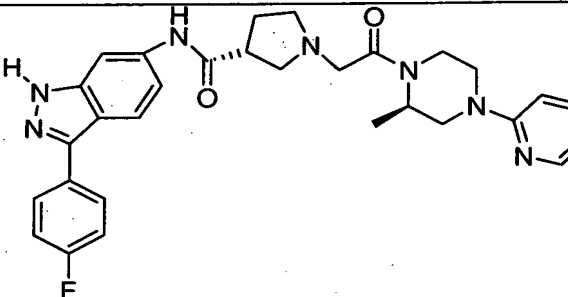
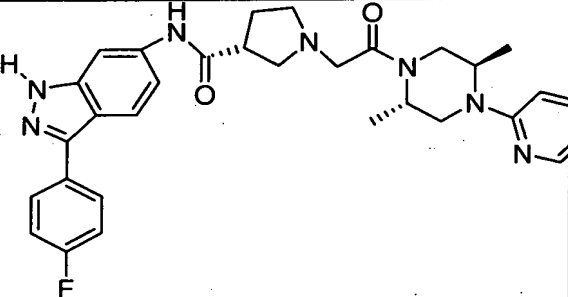
Adicionada trietilamina (0,1ml, 0,7mmol) à solução de trifluoroacetato de ácido {3-[3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-ilcarbamoi]-pirrolidin-1-il}-acético **67** (etapa 5) (50 mg, 0,1008 mmol), 2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidina **77** (etapa 7) (60 mg, 0,248 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (50 mg, 0,261 mmol), monoi-drato de 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,222 mmol) em DMF (2ml), em seguida agitada durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e resíduo purificado em sílica-gel eluindo com 7% v/v Me-

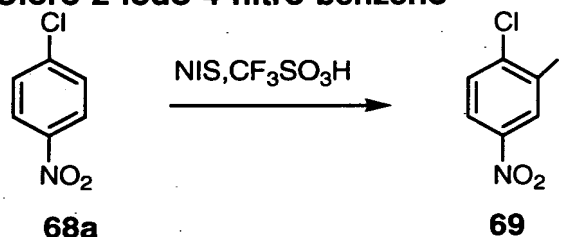
OH/MeCl₂/NH₄OH produzindo produto 68 como sólido branco (33mg, 54%).
LCMS (MH, 606) Tempo de retenção = 2,46 minutos.

EXEMPLOS 99 a 101

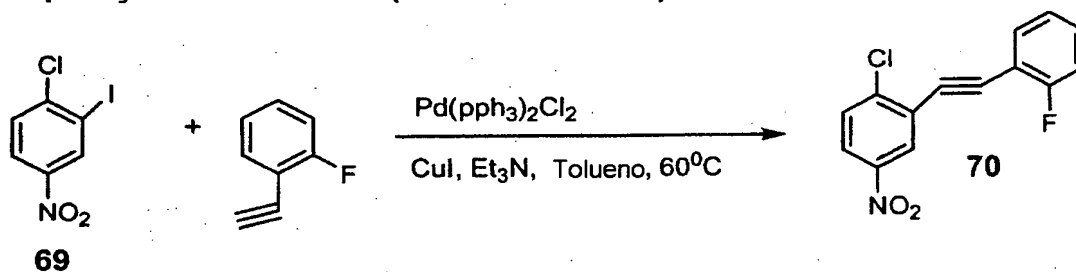
Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 98, e utilizando os reagentes apropriados, os compostos na Tabela 5 foram obtidos.
Na Tabela 5 "Ex" representa "Exemplo".

Tabela 5

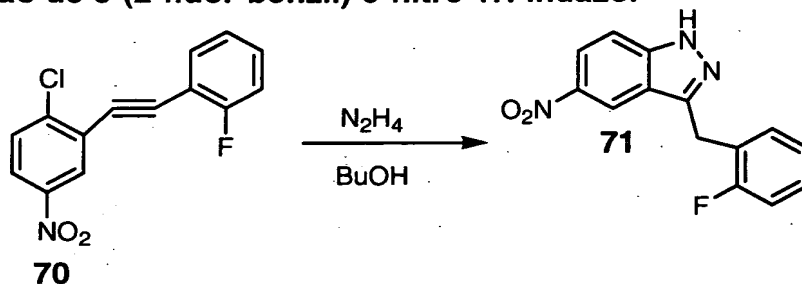
<u>Ex</u>	<u>Composto</u>	<u>Espec. Massa LCMS MH</u>	<u>Tempo de retenção Minutos</u>
99		620	2,45
100		620	2,43
101		647	3,23

EXEMPLO 102**Etapa 1****Preparação de 1-Cloro-2-iodo-4-nitro-benzeno**

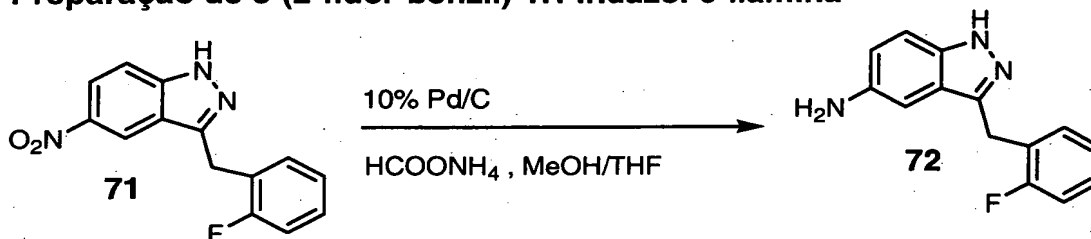
- 5 N-Iodossuccinimida (1,71 g, 7,60 mmols) foi adicionada a uma solução de 1-cloro-4-nitrobenzeno (1,17 g, 7,42mmols) em ácido trifluorometanossulfônico (10 ml) a 0°C, em seguida agitada 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi saciada bruscamente com água gelada e extraída com MeCl₂ (3x50 ml). Orgânicos foram combinados, lavados com 10% de bissulfeto de sódio (20 ml) em seguida secados sobre Na₂SO₄, filtrados e solvente
- 10 evaporado produzindo o composto do título como um sólido branco (1.3 g, 62%).

Etapa 2**Preparação de 1-Cloro-2-(2-flúor-feniletinil)-4-nitro-benzeno**

- 15 Trietilamina (0,2ml, 1,43mmol) foi adicionada a uma suspensão de 1-cloro-2-iodo-4-nitro-benzeno 69 (Etapa 1) (100 mg, 0,354 mmol), 1-etinil-2-fluorobenzeno (100 mg, 0,832 mmol), iodeto de cobre (100 mg, 0,525 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 mg, 0,142 mmol) em dimetilformamida (2 ml) em temperatura ambiente, então agitada a 70°C durante duas horas. Reação foi resfriada até a temperatura ambiente e extraída com éter (50 ml), lavada
- 20 com água(20 ml), secada (MgSO₄), filtrada e solvente evaporado produzindo um resíduo que foi cromatografado em sílica-gel eluindo com 20% v/v de MeCl₂/hexanos produzindo produto do título 70 como um sólido amarelo pálido (80 mg, 82%).

Etapa 3**Preparação de 3-(2-flúor-benzil)-5-nitro-1H-indazol**

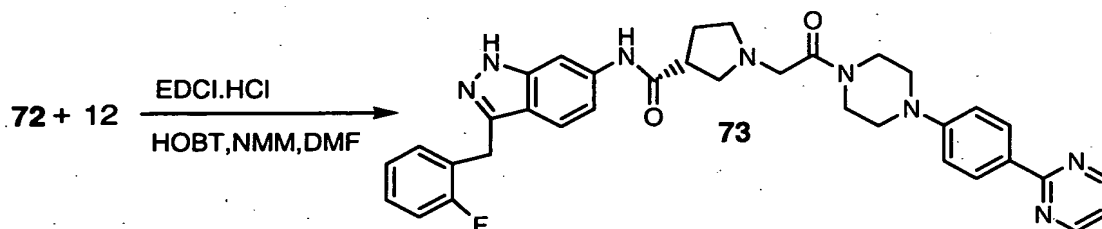
Monoidrato de hidrazina (0,2 ml, 4,1 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-cloro-2-(2-flúor-feniletinil)-4-nitro-benzeno **70** (etapa 2) (80 mg, 0,29 mmol) em n-butanol (3 ml), em seguida refluxado durante duas horas. A mistura foi resfriada e solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica-gel eluindo com 5% v/v de MeOH/MeCl₂ produzindo produto como sólido amarelo (60 mg, 76%) ESMS (MH, 272).

Etapa 4**10 Preparação de 3-(2-flúor-benzil)-1H-indazol-5-ilamina**

Formiato de amônio (50 mg, 0,792 mmol) e 10% de Pd/C (5 mg) foram adicionados a uma solução de 3-(2-flúor-benzil)-5-nitro-1H-indazol (50 mg, 0,184 mmol) em MeOH/THF (3 ml, 1/1), em seguida refluxados durante 3 horas. A reação foi diluída com MeOH (20 ml) e filtrada através de uma almofada de celita. O solvente foi evaporado, resíduo dissolvido em MeCl₂, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e solvente evaporado produzindo composto do título como sólido branco (40 mg, 88%) ESMS (MH, 242).

Etapa 5

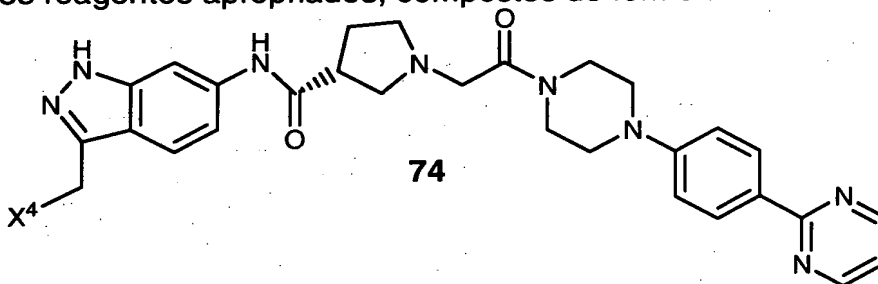
Preparação de [3-(2-flúor-benzil)-1H-indazol-6-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



Adicionada N-metilmorfolina (0,2 ml) à solução de 3-(2-flúor-benzil)-1H-indazol-5-ilamina 72 (etapa 4) (5 mg, 0,0207 mmol), ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico 12 (veja Exemplo 1 etapa 9) (8 mg, 0,0202 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (5 mg, 0,026 mmol), monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3 mg, 0,022 mmol) em DMF (2 ml), em seguida agitada durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e resíduo purificado em sílica-gel eluindo com 7% v/v de MeOH/MeCl₂/NH₄OH produzindo produto como sólido branco (5mg,39%) ESMS (MH, 619).

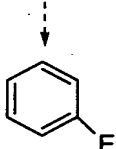
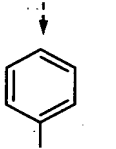
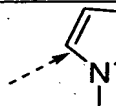
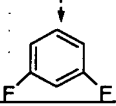
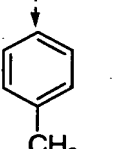
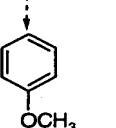
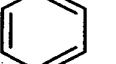
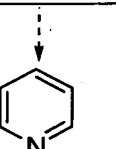
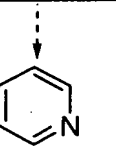
EXEMPLOS 103 a 112

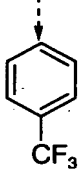
Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 107, e utilizando os reagentes apropriados, compostos de fórmula 74:



onde X⁴ é definido na Tabela 6 foram preparados. A seta indica o ponto de ligação do substituinte de X⁴ ao resto da molécula. Nenhuma seta é mostrada para Exemplo 109 porque a ligação a qualquer dos carbonos do grupo fenila X⁴ resulta no mesmo composto final de fórmula 74. Na Tabela 6 "Ex" representa "Exemplo".

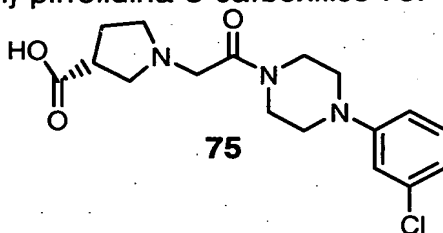
Tabela 6

Ex	X ⁴	Espec. Massa (ESMS, MH)	Tempo de reten- ção minutos
103		619	3,10
104		619	2,79
105		606	2,31
106		637	3,43
107		615	3,13
108		631	3,17
109		601	2,70
110		602	2,36
111		602	2,41

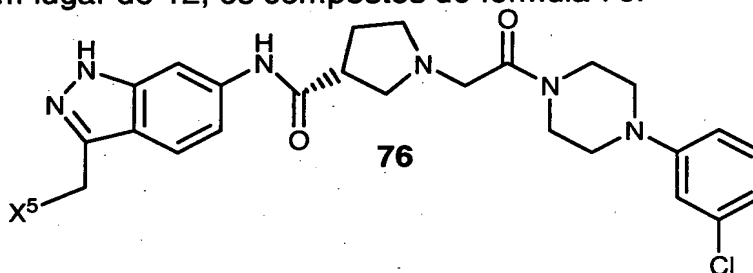
112		669	3,24

EXEMPLOS 113 a 118

- Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 102 e utilizando os reagentes apropriados, e utilizando ácido 1-{2-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico 75:

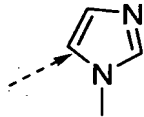


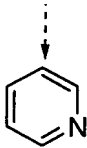
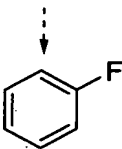
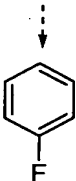
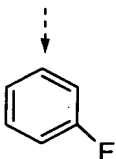
em lugar de 12, os compostos de fórmula 76:



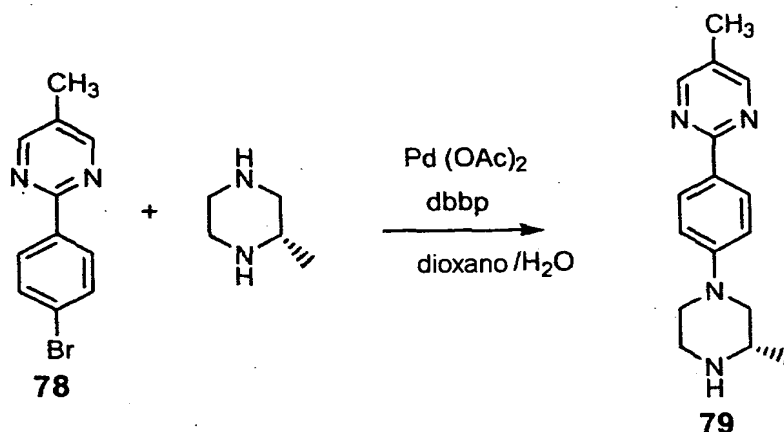
onde X^5 é definido na Tabela 7 foram preparados. A seta indica o ponto de ligação do substituinte de X^5 ao resto da molécula. Na Tabela 7 "Ex" representa "Exemplo".

10 **Tabela 7**

<u>Ex</u>	<u>X^5</u>	<u>Espec. Massa</u> <u>ESMS (MH)</u>	<u>Tempo de re-</u> <u>tenção (minu-</u> <u>tos)</u>
113		561	2,63

114		558	2,67
115		575	3,40
116		625	3,59
117		575	3,30
118		575	3,52

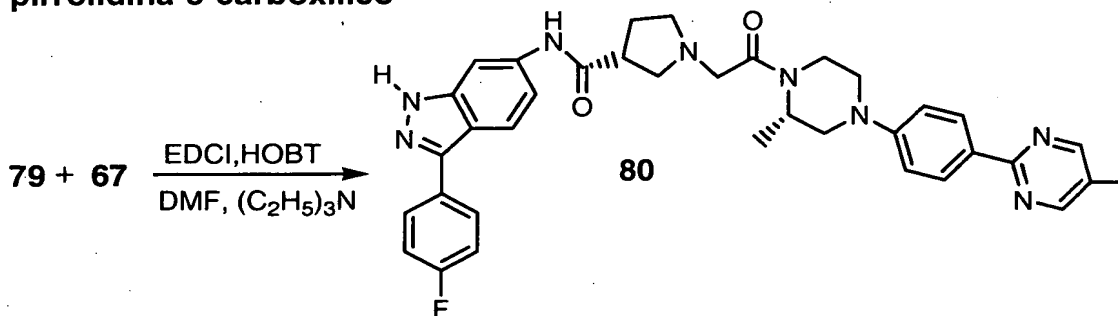
EXEMPLO 119**Etapas 1****Preparação de 5-metil-2-[4-(3-(S)-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina**



Uma mistura de 2-(4-bromofenil)-5-metilpirimidina 78 (250 mg, 1,008 mmol), acetato de paládio (50 mg), carbonato de cério (400 mg, 1,23 mmol), (S)-2-metil piperazina (200 mg, 2 mmols) e 2-di-t-butilfosfino)-bifenila (50 mg, 0,167 mmol) foi agitada em dioxano:água (10 ml, v/v 5:1) até temperatura de refluxo durante 4 horas. A reação foi resfriada, diluída com MeCl₂ (100 ml) e H₂O (50 ml). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia eluindo com 100% de EtOAc, em seguida com 10% v/v de MeOH/EtOAc/NH₄OH produzindo produto 79 como um sólido branco. (220 mg, 81%) ESMS (MH, 269).

Etapas 2

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-il]-amida de ácido 1-(2-{2-metil-4-[4-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidina-3-carboxílico

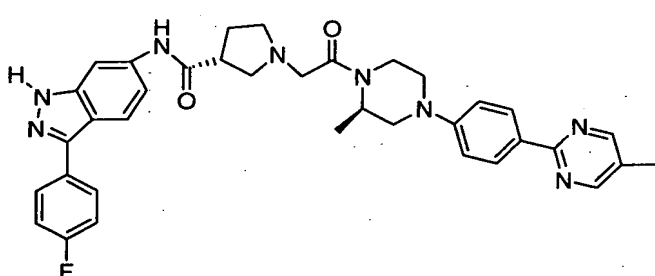
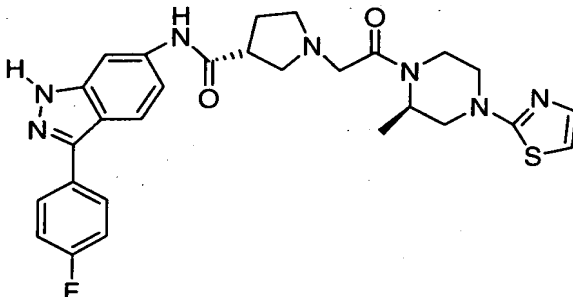
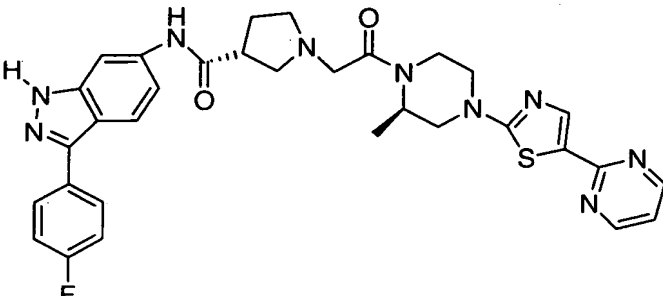


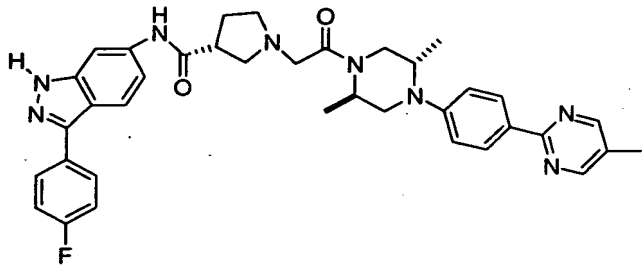
Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 98, etapa 8, porém substituindo 79 por 77, o composto do título 80 foi obtido como um sólido branco (ESMS, MH 633), Tempo de retenção: 3,07 minutos.

EXEMPLOS 120 a 123

Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 119, e utilizando o reagente apropriado em lugar de 79 compostos dos Exemplos 120, 121, e 123 na Tabela 8 foram preparados, e o composto do Exemplo 122 pode ser preparado. Na Tabela 8 "Ex" representa "Exemplo".

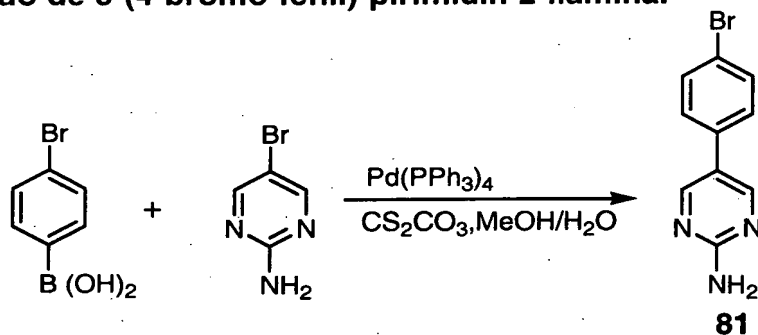
5 **Tabela 8**

<u>Ex</u>	<u>Composto</u>	<u>Espec.</u> <u>Massa</u> <u>LCMS</u> <u>MH</u>	<u>Tempo</u> <u>de re-</u> <u>tenção</u> <u>(minu-</u> <u>tos)</u>
120		633	3,45
121		548	2,36
122		-----	-----

123		647	3,23

EXEMPLO 124**Etapa 1**

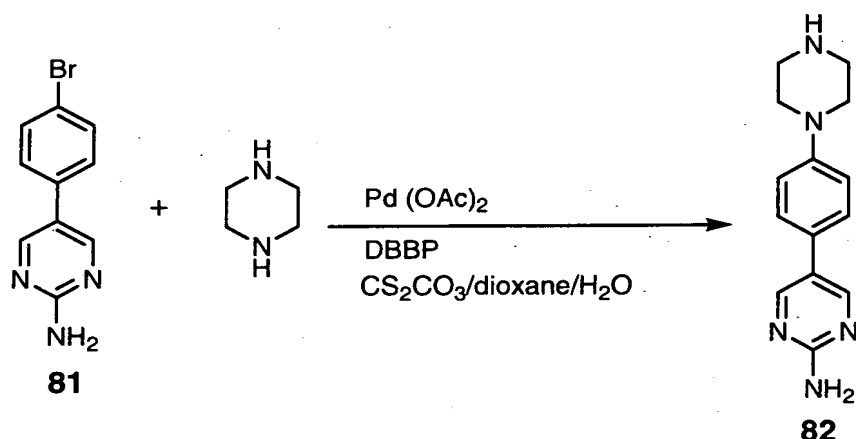
Preparação de 5-(4-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina.



Uma mistura de 5-bromo-pirimidin-2-ilamina (0,8 g, 4,59 mmols),
 5 ácido 4-bromofenilborônico (1 g, 4,97 mmols), tetra-
 cis(trifenilfosfina)paládio(0) (300 mg, 0,259 mmol), carbonato de cério (1,15
 g, 3,03 mmols) foi agitada em MeOH/H₂O (20 ml, 1/1) até temperatura de
 refluxo durante a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e
 diluída com EtOAc (200 ml) e água (50 ml). A camada orgânica foi separa-
 da, secada sobre MgSO₄, filtrada e solvente evaporado produzindo um resí-
 10 duo que foi purificado em sílica-gel eluindo com 85% v/v de EtOAc/hexanos
 produzindo produto 81 como sólido branco. (0,7 g, 63%). ESMS (MH, 250).

Etapa 2

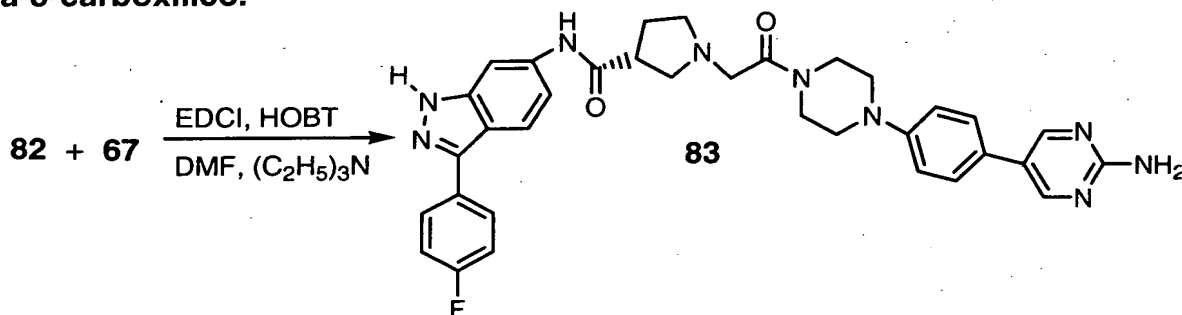
Preparação de 5-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidin-2-ilamina



Uma mistura de 5-(4-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina (100 mg, 0,401 mmol), acetato de paládio (20 mg, 0,089 mmol), carbonato de césio (200 mg, 0,62 mmol), piperazina (100 mg, 1,16 mmol) e 2-di-t-butilfosfino)-bifenila (50 mg, 0,167 mmol) foi agitada em dioxano:água (10 ml, v/v 5:1) até temperatura de refluxo durante 4 horas. A reação foi resfriada, diluída com MeCl₂ (100 ml) e H₂O (50 ml). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia eluindo com 100% de EtOAc, em seguida com 10% v/v de MeOH/EtOAc/NH₄OH produzindo produto 82 como um sólido branco. (70 mg, 68%) ESMS (MH, 256).

Etapa 3

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-il]-amida de ácido 1-(2-{4-[4-(2-Amino-Pirimidin-5-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidina-3-carboxílico.

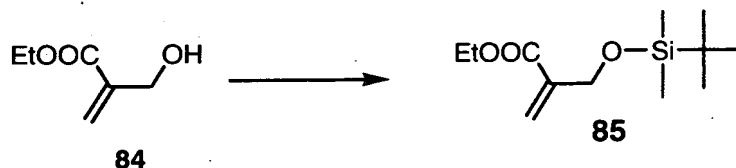


15

Seguindo um procedimento similar aquele descrito no Exemplo 98 etapa 8, porém substituindo 82 por 77, o produto do título 83 foi obtido como um sólido branco (ESMS, MH 620) C₃₄H₃₅N₉FO₂ LCMS (MH 620) Tempo de retenção = 2,52 minutos.

EXEMPLO 125**Etapa 1**

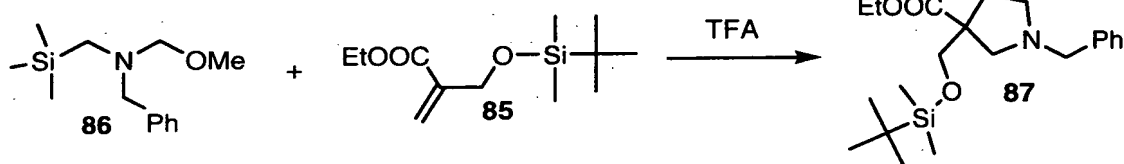
Preparação de etil éster de ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-acrilíco.



- 5 A uma solução agitada de etil éster de ácido 2-hidroximetil-acrilíco (260 mg, 2 mmols) e imidazol (163 mg, 2,4 mmols) em DMF seco (5 ml) foi adicionado cloreto de *terc*-butildimetilsilila (362 mg, 2,4 mmols). A mistura reacional foi agitada durante a noite e diluída com éter, lavada com água
- 10 três vezes e secada sobre MgSO₄. Solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna utilizando uma solução de acetato de etila em hexanos (1:6) para obter o produto do título (463 mg, 95%).

Etapa 2

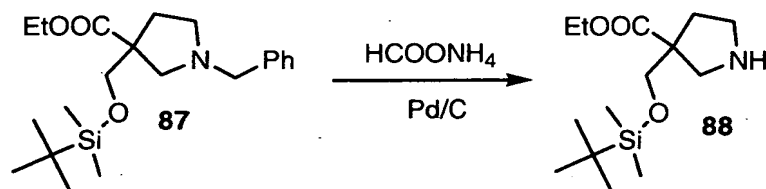
- Preparação de etil éster de ácido 1-benzil-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina-3-carboxílico**
- 15



- A uma solução fria de etil éster de ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-acrilíco (463 mg, 1,89 mmol) e *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)benzil-amina (540 μ l, 2,11 mmols) em diclorometano (3 ml) foi adicionado a 0°C ácido trifluoroacético (26 μ l, 0,34 mmol). A solução resultante foi aquecida para a temperatura ambiente em duas horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila em hexanos (1:10, 1:5) para fornecer o composto do título (490 mg, 69%).
- 20

Etapa 3

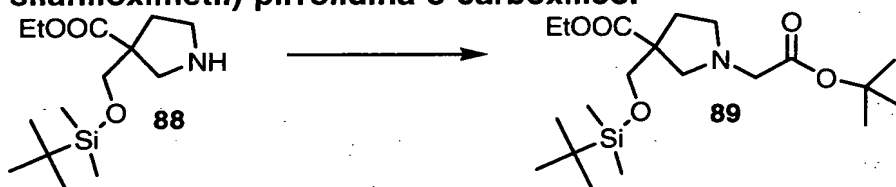
- Preparação de etil éster de ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina-3-carboxílico**
- 25



Uma mistura de etil éster de ácido 1-benzil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina-3-carboxílico (690 mg, 1,83 mmol), formiato de amônio (461 mg, 7,31 mmols), 10% de Pd/C (100 mg) em metanol (10 ml) e água (1 ml) foi refluxada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celita, lavada com acetato de etila. O filtrado combinado foi concentrado e o resíduo foi absorvido em acetato de etila, lavado com salmoura e secado sobre MgSO₄. Evaporação de solvente forneceu o composto do título como óleo (444 mg, 84%).

Etapa 4

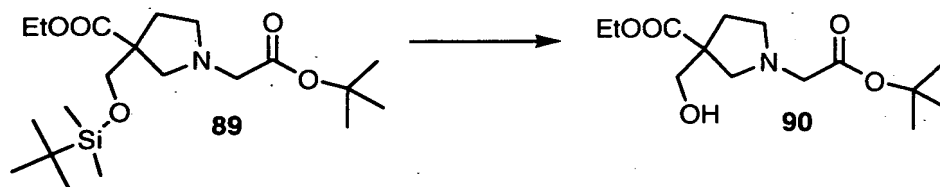
10 **Síntese de etil éster de ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina-3-carboxílico.**



A uma mistura agitada de etil éster de ácido 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina-3-carboxílico (444 mg, 1,54 mmol), trietilamina (214 µl, 1,54 mmol) e carbonato de cério (251 mg, 0,77 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi adicionado bromoacetato de *tert*-butila (351 µl, 2,38 mmols) lentamente. A mistura foi agitada durante uma hora, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água e secado sobre MgSO₄. Solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel. Eluição com uma solução de acetato de etila em hexanos (1:4) forneceu 580 mg (94%) do composto do título.

Etapa 5

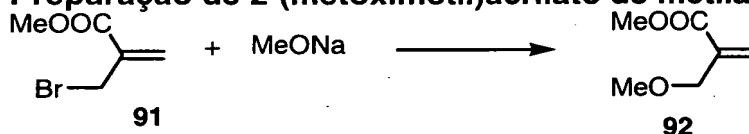
Preparação de etil éster de ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-hidroximetil-pirrolidina-3-carboxílico.



Fluoreto de tetrabutilamônio (1,8 ml, 1M em THF) foi adicionado ao etil éster de ácido 1-*terc*-butoxicarbonilmetil-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina-3-carboxílico (726 mg, 1,8 mmol). A solução reacional foi agitada durante meia hora e purificada por cromatografia de coluna utilizando solução de acetato de etila em hexanos (1:1), em seguida acetato de etila para fornecer o produto do título (350 mg, 68%).

Etapa 6

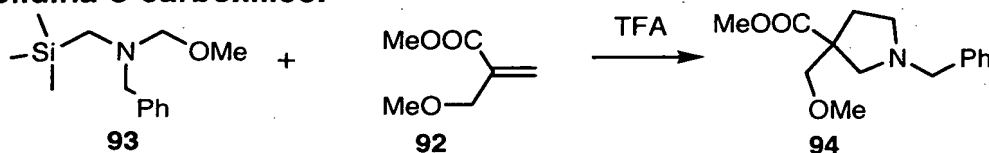
Preparação de 2-(metoximetil)acrilato de metila



A uma mistura agitada de 2-(bromometil)acrilato de metila (239 mg, 2 mmols) em éter de petróleo (3 ml) foi adicionado carbonato de potássio (276 mg, 2 mmols), seguido por metóxido de sódio (119 mg, 2,2 mmols) e metanol (450 μ l). A mistura resultante foi agitada durante a noite, filtrada, concentrada para um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 10% de éter em hexanos para fornecer o composto do título (150 mg, 58%). (Referência: J. Med.Chem.; 42; 15;1999; 2760-2773.)

Etapa 7

Preparação de metil éster de ácido 1-benzil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico.

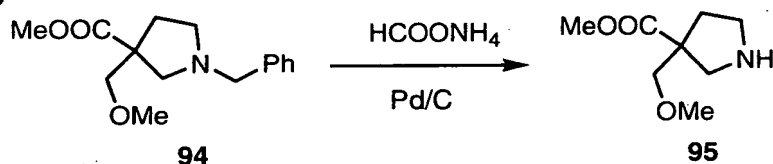


A uma solução agitada de 2-(metoximetil)acrilato de metila (176 mg, 1.35 mmol) e *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)benzilamina (416 μ l, 1,63 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado a 0°C ácido trifluoroacético (21 μ l, 0,27 mmol). A solução resultante foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O produto bruto foi purificado por

cromatografia de coluna em sílica, eluído com uma solução de acetato de etila em hexanos (1:3), em seguida 5% de metanol em acetato de etila para fornecer o composto do título (293 mg, 82%).

Etapa 8

5 Preparação de metil éster de ácido 3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico



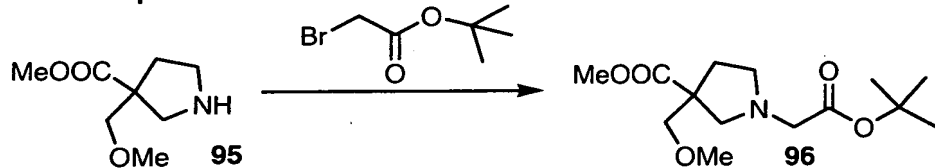
Uma mistura de metil éster de ácido 1-benzil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (373 mg, 1,42 mmol), formiato de amônio (358 mg, 5,68 mmols), 10% de Pd/C (100 mg) e metanol (6 ml) foi refluxada durante a

10 noite. A mistura foi filtrada através de celita, lavada com acetato de etila. O filtrado combinado foi concentrado e o resíduo foi absorvido em acetato de etila, lavado com pequena quantidade de água. Camada aquosa foi isolada, extraída com diclorometano três vezes. Os extratos de diclorometano foram combinados com os extratos acetato de etila anteriores e secados sobre

15 MgSO_4 . Evaporação de solventes forneceu o composto do título como óleo (140 mg, 57%).

Etapa 9

Preparação de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico.



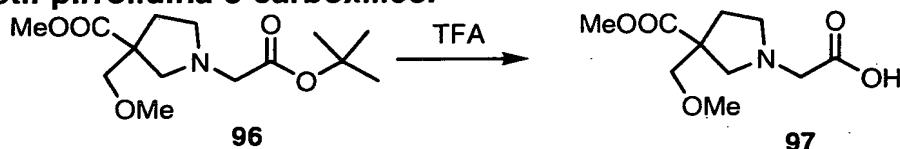
20 A uma mistura agitada de metil éster de ácido 3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (140 mg, 0,81 mmol), trietilamina (112 μl , 0,82 mmol) e carbonato de cério (263 mg, 0,81 mmol) em acetonitrila (2 ml) foi adicionado bromoacetato de *terc*-butila (119 μl , 0,81 mmol) lentamente. A mistura foi agitada durante 15 minutos, filtrada e concentrada. O resíduo foi

25 purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel. Eluição com uma solução de acetato de etila e hexanos (1:2) forneceu 118 mg (51%) do composto

do título.

Etapa 10

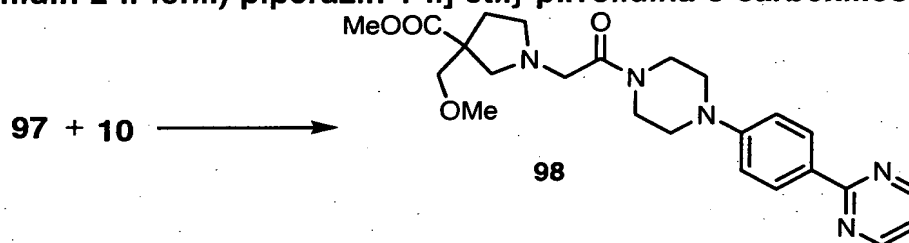
Preparação de metil éster de ácido 1-carboximetil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico.



O metil éster de ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (118 mg) foi tratado com ácido trifluoroacético (2 ml), agitado durante 20 minutos e evaporado para um resíduo que foi trocado com ácido hidrocloreico (1 ml, 4N) e liofilizado durante a noite para um produto do título gomoso.

Etapa 11

Preparação de metil éster de ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.

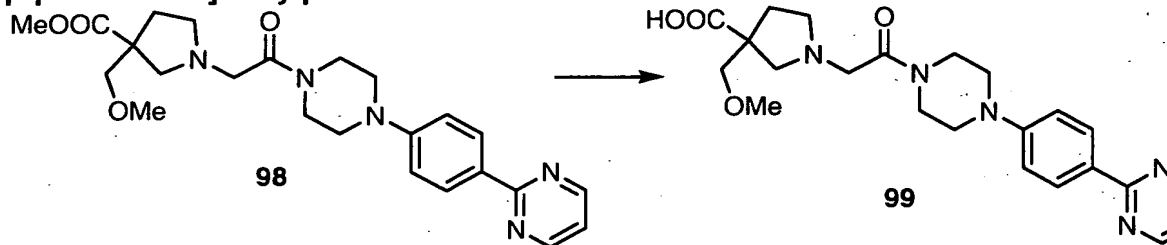


A uma solução de metil éster de ácido 1-carboximetil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (composto 97) (0,21 mmol), 2-(4-piperazin-1-il-fenil)-Pirimidina (composto 10, veja Exemplo 1 etapa 7) (0,21 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU) (78 mg, 0,21 mmol) em DMF seco (2 ml) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (108 μ l, 0,62 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 4 horas, e evaporada para um resíduo que foi dividido em acetato de etila e carbonato de sódio saturado. Camada orgânica foi isolada, lavada com água, salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. Evaporação de solvente forneceu um produto bruto que foi cromatografado com 5% de metanol em diclorometano para fornecer o composto do título (97 mg).

Etapa 12

Preparação de ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-

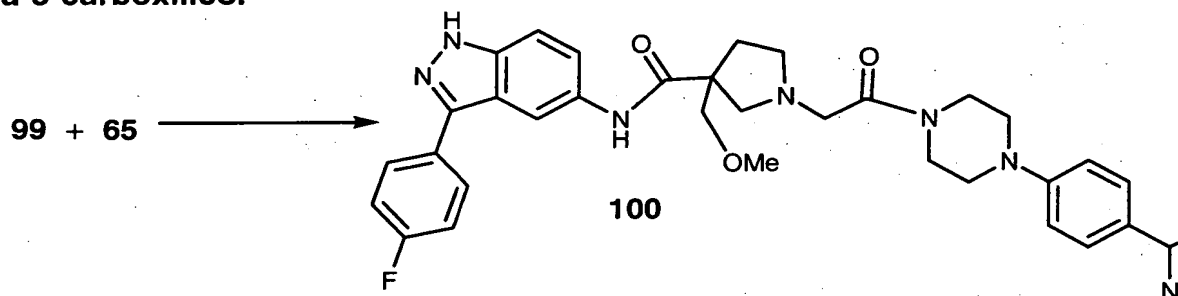
2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.



O metil éster de ácido 1-carboximetil-3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (97 mg, 0,21 mmol) foi saponificado com monohidrato de hidróxido de lítio (27 mg, 0,64 mmol) em tetraidrofurano e água (2:1, 3 ml) durante duas horas. A mistura reacional foi acidificada com 4 N de HCl e liofilizada durante a noite para fornecer o composto do título que foi diretamente utilizado na síntese da próxima etapa.

Etapa 13

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.

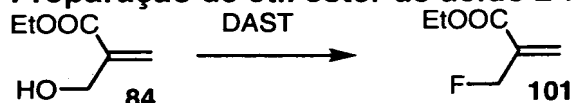


O ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (0,049 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,052 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (10 mg, 0,052 mmol) foram dissolvidos em DMF seco (1 ml). 3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-ilamina (12 mg, 0,053 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada durante a noite e diretamente submetida a purificação por HPLC de fase reversa para obter 9,15 mg do produto do título.

Espectrometria de massa: 649, Tempo de retenção: 3,93 minutos.

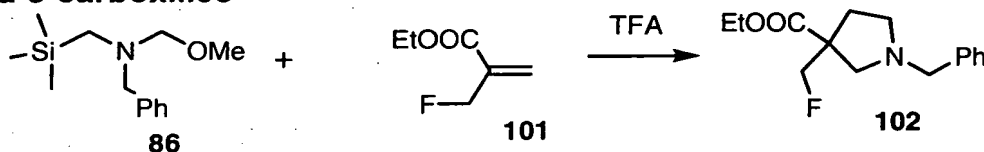
EXEMPLO 126

Etapa 1

Preparação de etil éster de ácido 2-fluorometil-acrílico.

A uma solução de trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) (363 μ l, 2,76 mmols) em diclorometano (1 ml) foi lentamente adicionada a -78°C uma solução de etil éster de ácido 2-hidroximetilacrilíco (300 mg, 2,31 mmols) em diclorometano (3 ml). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, resfriada para -78°C e mais DAST (100 μ l, 0,76 mmol) foi adicionado para assegurar completa reação. A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e saciada bruscamente com carbonato de sódio saturado. Camada orgânica foi isolada, lavada com água, salmoura e secada (MgSO_4). A solução de diclorometano foi diretamente passada através de uma almofada de sílica-gel curta, eluída com diclorometano e as frações de produto foram coletadas. As frações combinadas (aprox. 12 ml) serão diretamente utilizadas na síntese da próxima etapa sem outra concentração.

15

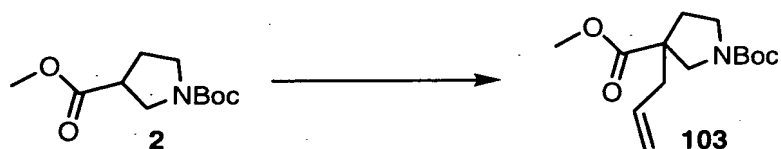
Etapa 2**Preparação de etil éster de ácido 1-benzil-3-fluorometil-pirrolidina-3-carboxílico**

N-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)benzilamina (548 μ l, 2,14 mmols) foi dissolvida na solução de diclorometano do etil éster de ácido 2-fluorometil-acrílico da reação anterior e resfriada para 0°C . Uma solução de ácido trifluoroacético (67 μ l, 0,87 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada lentamente. A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente em duas horas e diretamente cromatografada em sílica-gel. Eluição com soluções de acetato de etila em hexanos (1:5, 1:4, 1:3) obteve o produto do título (143 mg) como óleo.

25

EXEMPLO 127

Preparação de 3-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 3-Alil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico.

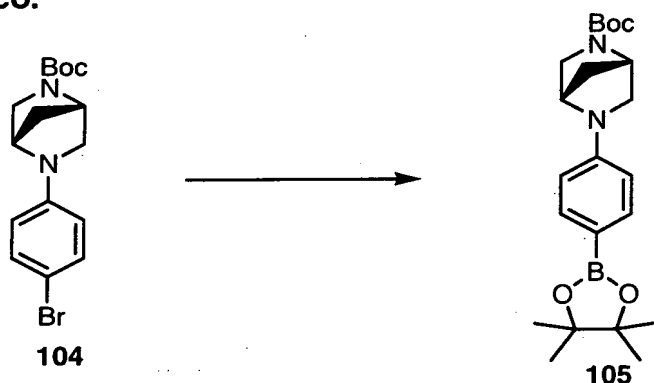


- 3-Metil éster de 1-terc-butil éster de ácido pirrolidina-1.3-dicarboxílico 2 (veja Exemplo 1, etapa 1) (4,58 g, 20 mmols) foi dissolvido em THF (100 mL) e resfriado até -78°C em um banho de acetona gelada seca. LDA (12 mL, 2,0 M, 24 mmols) foi em seguida adicionado gota a gota.
- 5 A mistura foi agitada a -78°C durante uma hora. Brometo de alila (5,3 mL, 61 mmols) foi adicionado puro. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 24 horas. Ela foi em seguida saciada bruscamente com solução de NH_4Cl saturada, extraída com acetato de etila 2X150 mL. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada.
- 10 O bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando 4:1 de hexano/acetato de etila para obter o composto do título (3,6 g) como um óleo amarelo. MS (292, MNa).

EXEMPLO 128

Etapa 1

- 15 **Preparação de terc-butil éster de ácido (S,S)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico.**

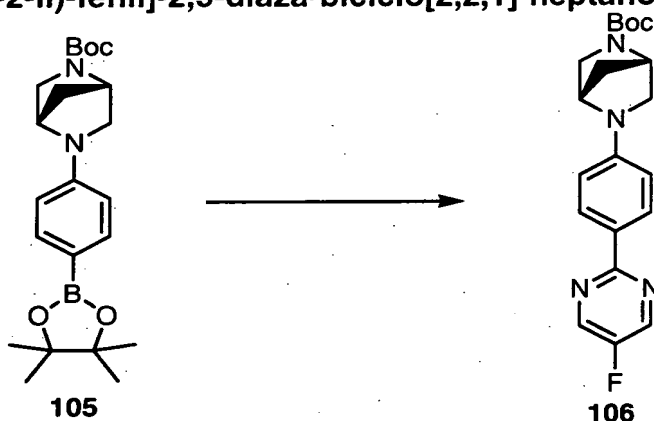


- Uma mistura de terc-butil éster de ácido (S,S)-5-(4-bromo-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (4,0 g, 11,3 mmols),
- 20 Bis(pinacolato)diboro (4,0 g, 15,7 mmols), KOAc (3,2 g) e $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (800 mg) em 40 mL de dioxano foi evacuada e recarregada com N_2 diversas vezes. A mistura reacional foi em seguida aquecida para 85°C durante a noite.

te. Após resfriamento até ta, 150 mL de acetato de etila e 30 mL de água foram adicionados. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celita e lavada com mais acetato de etila. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄) e concentrada. O bruto foi purificado em coluna de sílica-gel eluindo com 30% a 50% de acetato de etila/hexanos para produzir o composto do título como um sólido branco (3,3 g). MS (401, MH)

Etapa 2

Preparação de terc-butil éster de ácido (S,S)-5-[4-(5-flúor-pirimidin-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]-heptano-2-carboxílico.

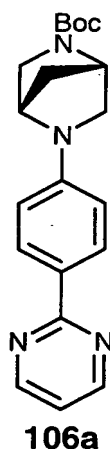


10 Uma solução de DMF/H₂O misturados (5 mL/5 mL) de terc-butil éster de ácido (S,S)- 5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1] heptano-2-carboxílico (800 mg, 2mmols), 2-cloro-5-flúor-pirimidina (340 mg, 2,6 mmols), K₂CO₃ (552 mg, 4 mmols) e Cl₂Pd(dppf)CH₂Cl₂ (160 mg) foi evacuada e recarregada com N₂ diversas

15 vezes. A reação foi aquecida a 70 °C durante 18 horas. Após resfriamento até ta, 40 mL de acetato de etila e 10 mL de água foram adicionados. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celita e lavada com mais acetato de etila. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄) e concentrada. O bruto foi purificado em coluna de sílica-gel eluindo com 50% de acetato de

20 etila/hexanos para produzir o composto do título (420 mg) como um sólido amarelo-claro.

De uma maneira similar, 106a:

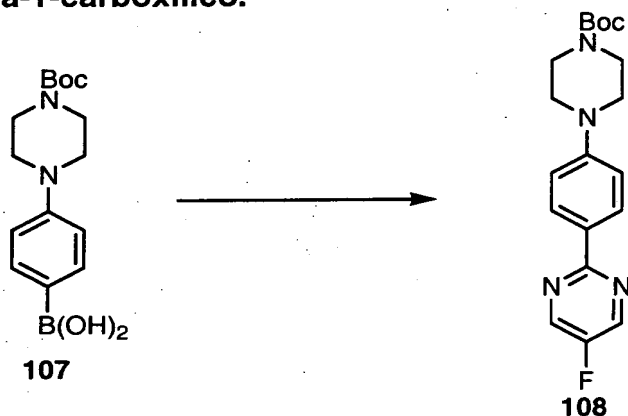


foi preparado substituindo 2-cloropirimidina por 2-cloro-5-flúor-pirimidina.

EXEMPLO 129

Preparação de terc-butil éster de ácido 4-[4-(5-flúor-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazina-1-carboxílico.

5

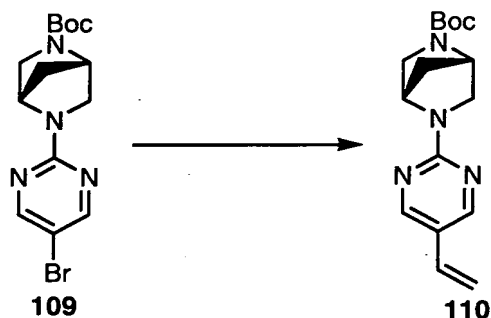


terc-Butil éster de ácido 4-[4-(5-flúor-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazina-1-carboxílico foi preparado similarmente como o acima substituindo terc-butil éster de ácido (S,S)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1.3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico com ácido 4-[4-(*terc*-Butoxicarboni)piperazin-1-il]fenilborônico (C. Chen e outro J. Org. Chem. 2003, 68, 2633).

10

EXEMPLO 130

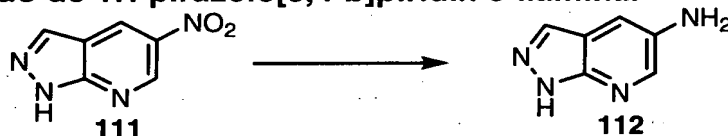
Preparação de terc-butil éster de ácido (S,S)-5-(5-vinil-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico.



terc-Butil éster de ácido (S,S)-5-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (177 mg, 0,5 mmol), tributil vinil estanho (634 mg, 2 mmols) e $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60 mg) foram misturados em DMF (3 mL). A mistura foi aquecida a 90°C durante 3 dias. A reação resfriada foi dividida entre acetato de etila (50 mL) e H_2O (10 mL). A camada orgânica foi lavada com H_2O (10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e filtrada. O filtrado concentrado foi purificado em coluna de sílica-gel eluindo com 33% a 50% de acetato de etila/hexanos para produzir o composto do título como um sólido branco (54 mg). MS (303, MH).

10 **EXEMPLO 131**

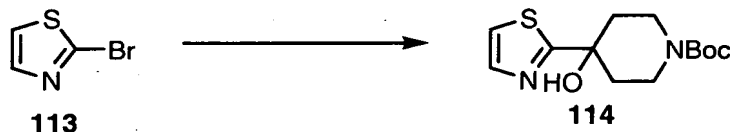
Preparação de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamina.



5-Nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (preparado de acordo com o procedimento em Can. J. Chem. 1988, 66(3), 420) (133 mg, 0,81 mmol) foi misturado com SnCl_2 (1,0 g) em $\text{EtOH}/\text{CH}_3\text{Ph}$ (4 mL/2mL) e aquecido a 70°C durante 3 horas. A reação foi resfriada para ta e concentrada até a secu- ra. O resíduo foi dividido entre 1,0 N de NaOH (10 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura uma vez, secada (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi concentrado e o bruto resultante foi purificado por TLC preparativa utilizando 10:2 de CH_2Cl_2 /Metanol(2 N de NH_3). O compos- to do título (15,0 mg) foi isolado como um sólido amarelo.

20 **EXEMPLO 132**

Preparação de terc-butil éster de ácido 4-Hidróxi-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico.

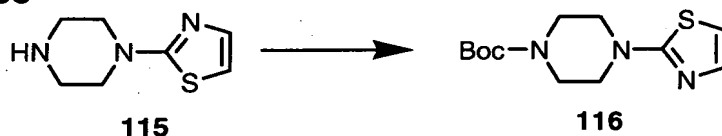


2-Bromo-tiazol (0,27 mL, 2,99 mmols) foi dissolvido em Et₂O (8 mL) e resfriado até – 78 °C. BuLi (1.3 mL, 2,5 M) foi adicionado gota a gota. A solução amarela resultante foi agitada a -78°C durante 45 minutos. *terc*-Butil éster de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (720 mg, 3,61 mmols) em Et₂O (5 mL) foi em seguida adicionado gota a gota. A temperatura de reação elevou-se para ta naturalmente durante a noite. H₂O (10 mL) foi adicionado para interromper bruscamente a reação e extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em coluna de sílica-gel eluindo com 33% a 50% de acetato de etila/hexanos para fornecer *terc*-butil éster de ácido 4-hidróxi-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico (800 mg) como um óleo incolor.

EXEMPLO 133

Etapa 1

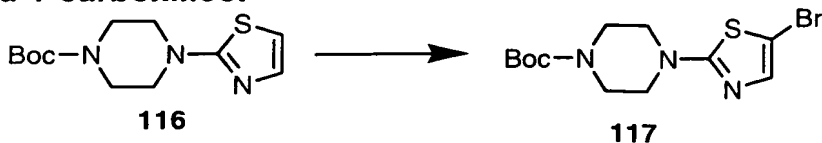
Preparação de *terc*-butil éster de ácido 4-tiazol-2-il-piperazina-1-carboxílico



A uma solução de 1-tiazol-2-il-piperazina (2 g, 12 mmols), trietila-mina (2,4 g, 24 mmols) e DMAP (150 mg, 1.2 mmol) em acetonitrila (15 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila. A mistura reacional resultada foi agitada em TA durante 3 horas. Em seguida água (20 mL) foi adicionada e a suspensão formada foi agitada durante 30 minutos. O produto formado foi coletado por filtração e lavado com água. Após secar em ar, 2,8 g produto foram obtidos (90% de produção).

Etapa 2

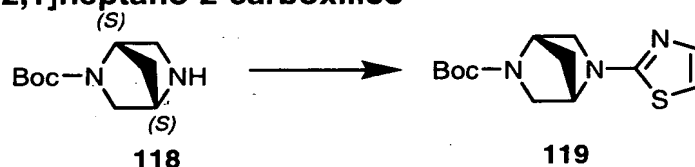
Preparação de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-bromo-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico.



A uma mistura contendo terc-butil éster de ácido 4-tiazol-2-il-piperazina-1-carboxílico (0,5 g, 1,9 mmol) e carbonato de cézio (0,62 mmol) em clorofórmio (5 mL) a 0°C, bromo (110 mL) foi adicionado através de uma seringa. Após a adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Água foi adicionada e a camada orgânica foi coletada e secada sobre sulfato de sódio. Após remoção de solvente, 0,6 g de produto foi obtido (95% de produção).

EXEMPLO 134

Preparação de terc-butil éster de ácido 5-tiazol-2-il-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico

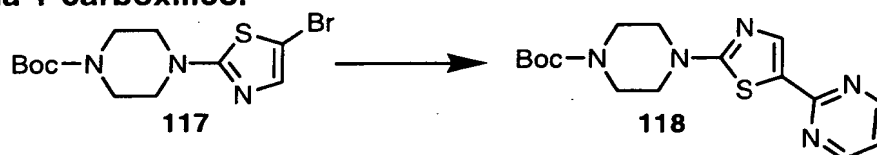


Uma mistura de 2-bromotiazol (200 mg, 1.22mmol), acetato de paládio (15 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido de sódio (217 mg, 2,26 mmols), terc-butil éster de ácido (S, S) 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (280 mg, 1,4 mmol) e 2-Di-*t*-butilfosfino)-bifenila (37 mg, 0,118 mmol) foi agitada em dioxano (10 ml) a 80°C durante a noite. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (40 ml) e H₂O (50 ml). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄), filtrada e solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia eluindo com 5% de MeOH/DCM produzindo produto como um sólido branco. (180 mg, 52% de produção)

EXEMPLO 135

Etapa 1

Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(5-pirimidin-2-il-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico.



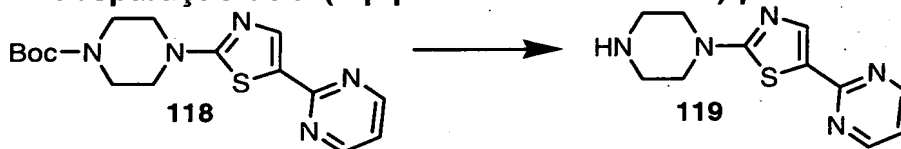
Um frasco de base redonda contendo terc-butil éster de ácido 4-(5-bromo-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol), 2-tributylestananil-pirimidina (130 mg, 0,36 mmol), fluoreto de cézio (85 mg, 0,56 mmol) e di-*tert*-butilfosfina de paládio foi desgaseificado três vezes

com Ar. Dioxano foi adicionado e a mistura reacional formada foi agitada a 90°C durante a noite sob Ar. Em seguida a mistura reacional foi filtrada através de celita e o solvente foi removido sob vácuo e produto bruto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

5

Etapa 2

Preparação de 2-(2-piperazin-1-il-tiazol-5-il)-pirimidina



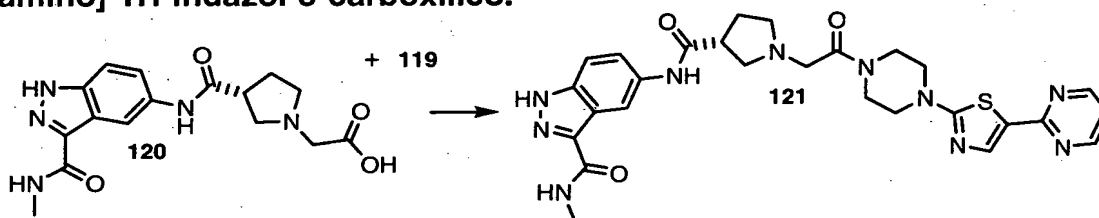
Ao produto bruto obtido na etapa anterior, foram adicionados 90% de TFA (1 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O excesso de TFA foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa para fornecer produto desejado (45 mg, 44 % de produção durante duas etapas) como sal de TFA.

10

Etapa 3

Preparação de metilamida de ácido 5-[(1-{2-oxo-2-[4-(5-pirimidin-2-il-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-1H-indazol-3-carboxílico.

15



A uma solução de ácido [3-(3-metilcarbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-acético (15 mg, 0,043 mmol, preparado por um procedimento similar aquele do Exemplo 98 utilizando o indazol do Exemplo 85 em lugar de indazol 65) e HOBt (7 mg, 0,052 mmol) em DMF (0,5 mL) a 0°C, EDCI (10 mg, 0,052 mmol) foi adicionado e a mistura reacional resultante foi agitada nesta temperatura durante 0,5 hora. A esta solução foi adicionada 2-(2-piperazin-1-il-tiazol-5-il)-pirimidina (18 mg, 0,052 mmol) preparada a partir da etapa anterior, seguida por DIEA (7 mL). A reação foi agitada a 0°C durante uma hora e foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e foi continuamente agitada durante a noite. Acetato de etila (5 mL) foi em seguida adicionado, seguido por água (10 mL). A camada orgânica foi

20

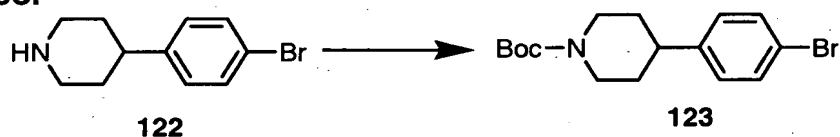
25

coletada, secada sobre sulfato de sódio, evaporada de solvente e o resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa. À solução obtida de HPCL, HCl (1N, 2 mL) foi adicionado e a solução foi trazida até a secura sob vácuo. O resíduo formado foi em seguida dissolvido em acetonitrila/água (3:1) e foi liofilizado para fornecer produto desejado (10 mg, 38% de produção) como sal de cloridrato.

EXEMPLO 136

Etapa 1

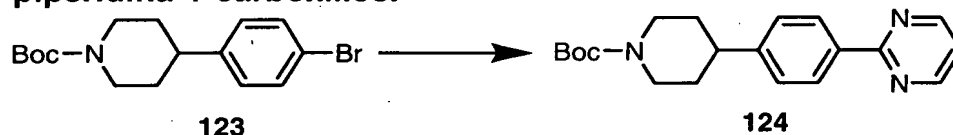
Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(4-Bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico.



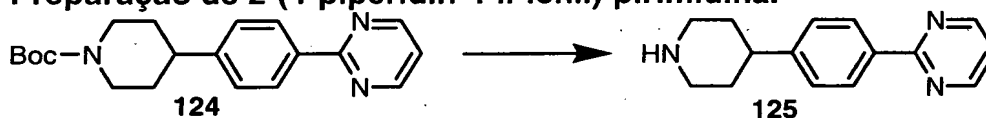
A uma solução de 4-(4-bromo-fenil)-piperidina (2,8 g, 12 mmols), trietilamina (2,4 g, 24 mmols) e DMAP (150 mg, 1.2 mmol) em acetonitrila (15 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila. A mistura reacional resultada foi agitada em TA durante 3 horas. Em seguida água (20 mL) foi adicionada e a suspensão formada foi agitada durante 30 minutos. O produto formado foi coletado por filtração e lavado com água. Após secar em ar, 3,8 g produto foram obtidos (95% de produção).

Etapa 2

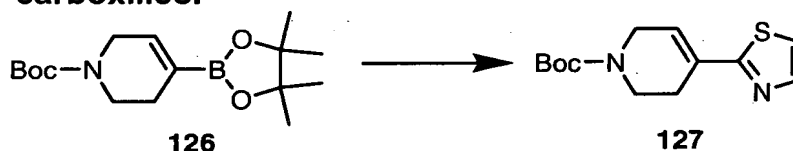
Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperidina-1-carboxílico.



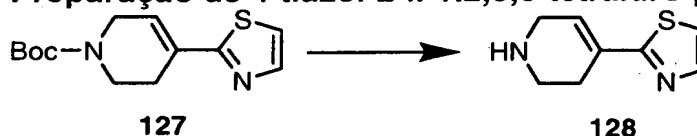
Uma mistura contendo terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol), 2-tributylestananil-pirimidina (130 mg, 0,36 mmol), fluoreto de cézio (85 mg, 0,56 mmol) e di-*terc*-butilfosfina de paládio foi desgaseificada três vezes com Ar. Dioxano foi adicionado e a mistura reacional formada foi agitada a 90°C durante a noite sob Ar. Em seguida a mistura reacional foi filtrada através de celita e o solvente foi removido sob vácuo e produto bruto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Etapa 3**Preparação de 2-(4-piperidin-4-il-fenil)-pirimidina.**

- 5 Ao produto bruto obtido na etapa anterior, foram adicionados 90% de TFA (1 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O excesso de TFA foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa para fornecer produto desejado (38 mg, 37 % de produção durante duas etapas) como sal de TFA.

EXEMPLO 137**10 Etapa 1****Preparação de terc-butil éster de ácido 4-tiazol-2-il-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico.**

- 15 Uma mistura de éster de pinacol de ácido (N-terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetraidropiridina -2-borônico (100 mg, 0,32 mmol), 2-bromotiazol (64 mg, 0,39 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,03 mmol) e fosfato de potássio (213 mg, 1 mmol) foi desgaseificada três vezes com Ar, foi adicionado dioxano. A mistura reacional formada foi em seguida aquecida a 80°C durante a noite sob Ar. Após a reação ser completa, a mistura foi filtrada através de celita e foi cromatografada em uma coluna de sílica (10% de acetato de etila/DCM) para obter produto desejado (30 mg, 35% de produção).

Etapa 2**Preparação de 4-tiazol-2-il-1,2,3,6-tetraidro-piridina.**

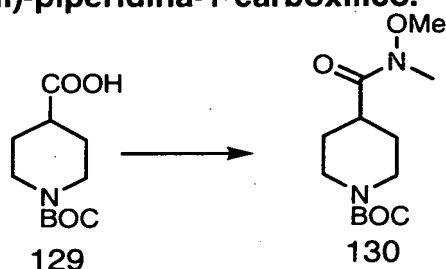
- 25 Ao produto obtido na etapa anterior, foram adicionados 90% de TFA (1 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O excesso de TFA foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa para fornecer produto desejado (15

mg, 50% de produção) como sal de TFA.

EXEMPLO 138

Etapa 1

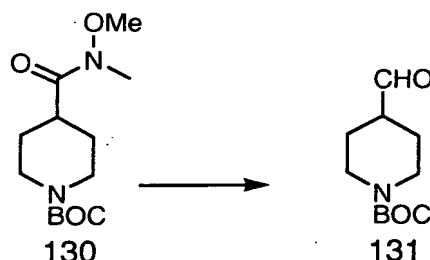
Preparação de terc-butil éster de ácido 4-(metóxi-metil-carbamoyl)-piperidina-1-carboxílico.



Cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (851 mg, 8,72 mmols) foi suspenso em diclorometano (6 ml) e resfriado para 0°C. *N,N'*-diisopropiletilamina (1,66 ml, 9,53 mmols) foi adicionada e a mistura foi agitada a 0°C até uma solução clara ser obtida. A solução resultante foi mantida a 0°C para outro uso. Ácido Boc-isonipeecótico (2 g, 8,72 mmols), 1-hidroxibenzotriazol (1,2 g, 8,88 mmols) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,83 g, 9,58 mmols) foram dissolvidos em DMF (15 ml) e resfriados para 0°C. A solução de *N,O*-dimetilhidroxilamina em diclorometano foi adicionada com agitação, e a mistura reacional resultante foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. DMF foi removido sob pressão reduzida e resíduo foi dividido entre acetato de etila e 10% de ácido cítrico. Camada orgânica foi isolada, lavada com água, NaHCO₃ saturado, água e salmoura e secada sobre MgSO₄. Solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexanos (2:1) para fornecer o composto do título (1,88 g, 79%). LCMS m/e (295, M + Na).

Etapa 2

Preparação de terc-butil éster de ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico.

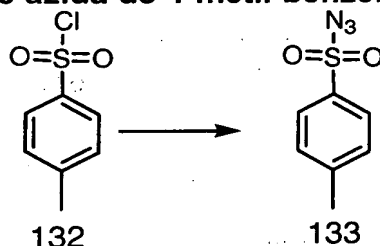


A uma mistura de hidreto de alumínio de lítio (1M de solução de THF, 4,4 ml) em éter (4 ml) foi adicionado gota a gota a -60°C terc-butil éster de ácido 4-(metóxi-metil-carbamoyl)-piperidina-1-carboxílico (1 g, 3,67 mmols) em éter (6 ml). A mistura reacional foi deixada aquecer para $0-5^{\circ}\text{C}$ e em seguida resfriada novamente para -60°C . Celita foi adicionada e reação foi saciada bruscamente com uma solução de KHSO_4 (1 g) em água (3 ml), filtrada através de celita. O filtrado foi lavado com 1N de HCl frio, NaHCO_3 saturado, salmoura e secado (MgSO_4) e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexanos (1:1) para fornecer composto do título (656 mg, 84%). (*Org. Prep. Proced. Int.*, 2000, 32, 96.)

EXEMPLO 139

Etapa 1

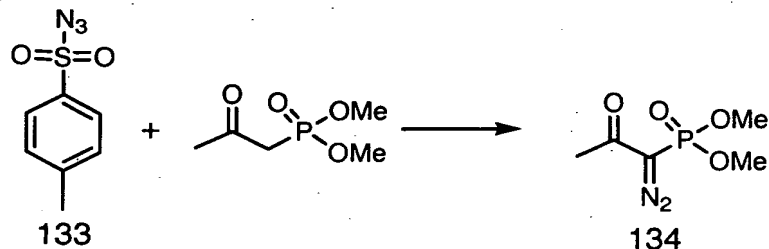
Preparação de azida de 4-metil-benzenossulfonila



A uma solução de cloreto de tosila (4 g, 21 mmols) em acetona (60 ml) foi adicionada a $0-5^{\circ}\text{C}$ uma solução de azida de sódio (1.37 g, 21 mmols) e a solução resultante foi agitada naquela temperatura durante duas horas. Acetona foi removida e a mistura aquosa foi extraída com éter três vezes. Os extratos combinados foram secados sobre MgSO_4 . Evaporação de solventes forneceu azida de tosila (4 g, 97%). (*Eur. J. Org. Chem.* 2003, 821-832.)

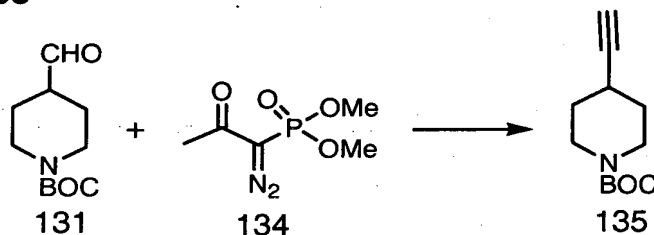
Etapa 2

Preparação de dimetil éster de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-

fosfônico

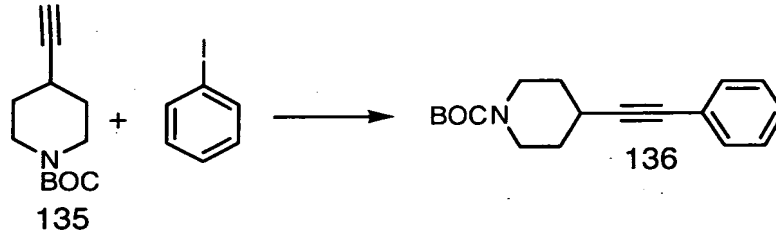
A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 0,83 g, 20,8 mmols) em THF (50 ml) foi adicionado gota a gota a 0°C dimetil éster de ácido (2-oxo-propil)-fosfônico (3,1 g, 18,7 mmols) em THF (50 ml), e a solução foi agitada a 0°C durante uma hora. Azida de tosila (4 g, 20 mmols) foi adicionada em uma porção, agitada a 0°C durante 10 minutos, filtrada através de celita e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando acetato de etila para produzir o composto do título (2,9 g, 81%) como óleo. (*Eur. J. Org. Chem.* 2003, 821-832.)

10

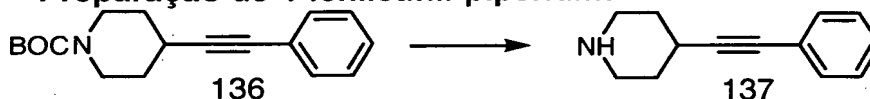
Etapa 3**Preparação de terc-butil éster de ácido 4-etinil-piperidina-1-carboxílico**

A 0°C, a uma mistura agitada de terc-butil éster de ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico (358 mg, 1,68 mmols) e carbonato de potássio (464 mg, 3,36 mmols) em metanol (16 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de dimetil éster de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfônico (323 mg, 1,68 mmols) em metanol (2 ml). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel utilizando uma solução de acetato de etila em hexanos (1:5) para fornecer o composto do título (308 mg, 88%) como cristais incolores. LCMS m/e (154, M - t-Bu + 2H). (*J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3714.)

Etapa 4**Preparação de terc-butil éster de ácido 4-feniletinil-piperidina-**

1-carboxílico

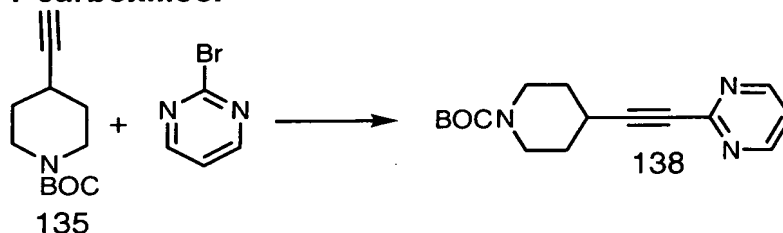
Iodobenzeno (135 μ l, 1,2 mmol), terc-butil éster de ácido 4-etinil-piperidina-1-carboxílico (209 mg, 1 mmol) e trietilamina (167 μ l, 1,2 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (6 ml). Diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (35 mg, 0,05 mmol) e Cul (10 mg, 0,05 mmol) foram adicionados, e mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e continuada agitar a 50°C durante mais duas horas antes de ser dividida entre acetato de etila e água. Camada orgânica foi isolada, lavada com 1 N de HCl, salmoura e secada (MgSO₄). Solventes foram removidos e resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando soluções de acetato de etila em hexanos (1:4; 1:2) para produzir o composto do título (74 mg). LCMS m/e (230, M - t-Bu + 2H)

Etapa 5**Preparação de 4-feniletinil-piperidina**

terc-Butil éster de ácido 4-feniletinil-piperidina-1-carboxílico foi tratado com TFA durante 10 minutos e concentrado, liofilizado para fornecer o produto do título.

EXEMPLO 140**Etapa 1**

Preparação de terc-butil éster de ácido 4-pirimidin-2-iletinil-piperidina-1-carboxílico.



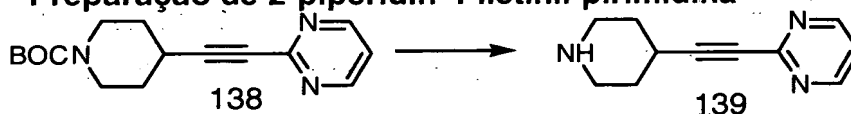
A uma suspensão de 2-bromopirimidina (175 mg, 1,1 mmols), di-

- clorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (35 mg, 0,05 mmols) e CuI (10 mg, 0,05 mmols) foi adicionada uma solução de terc-butil éster de ácido 4-etinil-piperidina-1-carboxílico (209 mg, 1 mmol). A mistura foi agitada durante a noite, filtrada através de celita, concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, camada orgânica foi isolada, secada (MgSO₄), e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexanos (1:1) para fornecer 2-bromopirimidina não reagida (130 mg), em seguida o composto do título (23 mg). LCMS m/e (288, M + H).

Etapa 2

10

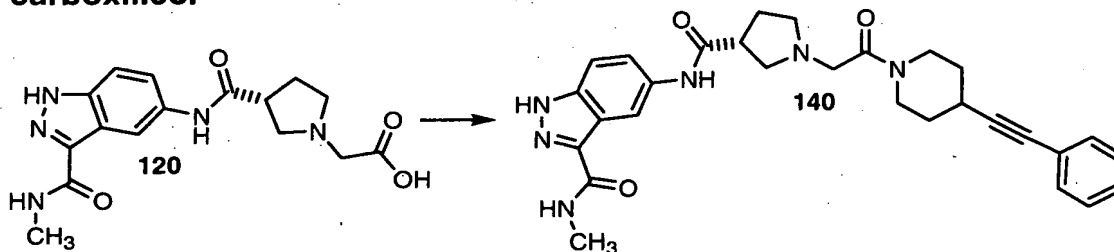
Preparação de 2-piperidin-4-iletinil-pirimidina



terc-Butil éster de ácido 4-pirimidin-2-iletinil-piperidina-1-carboxílico foi tratado com TFA durante 10 minutos e concentrado, liofilizado para fornecer o produto do título.

EXEMPLO 141

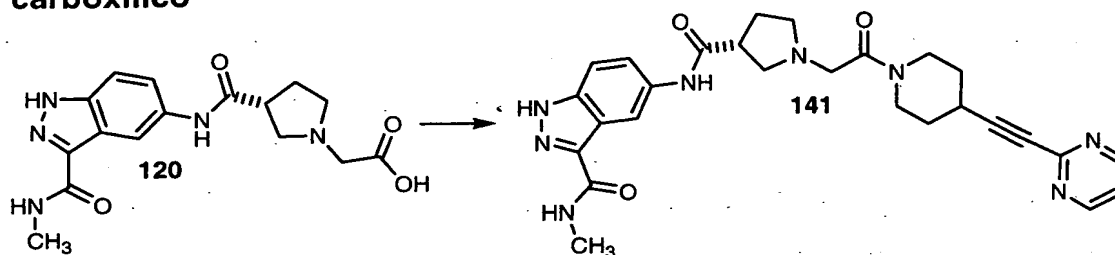
- 15 **Preparação de metilamida de ácido 5-({1-[2-oxo-2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)-etil]-pirrolidina-3-carbonil}-amino)-1H-indazol-3-carboxílico.**



- Uma solução de ácido [3-(3-metilcarbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-acético (0,13 mmols), 4-feniletinil-piperidina (0,13 mmols), 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,13 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (27 mg, 0,14 mmol) e DIEA (45 µl, 0,26 mmols) foi agitada durante a noite e diretamente submetida a purificação por HPLC de fase reversa para obter 16 mg do produto do título.

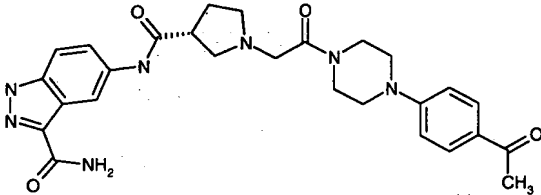
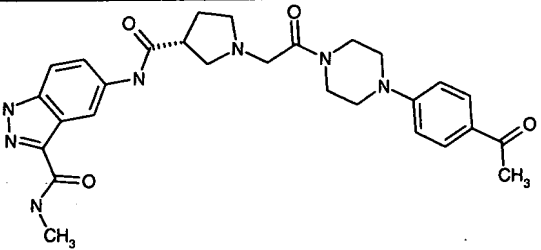
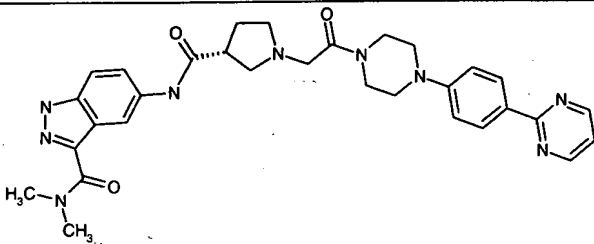
EXEMPLO 142

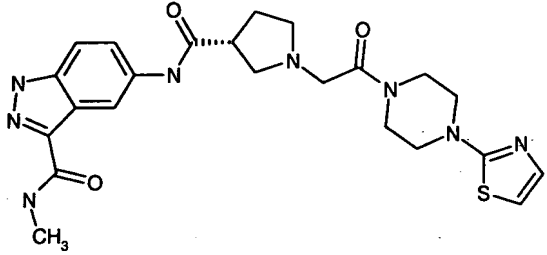
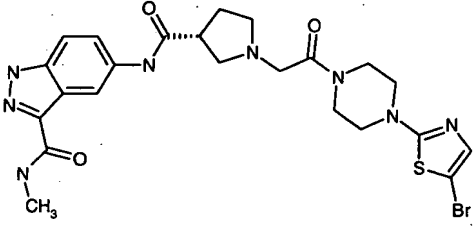
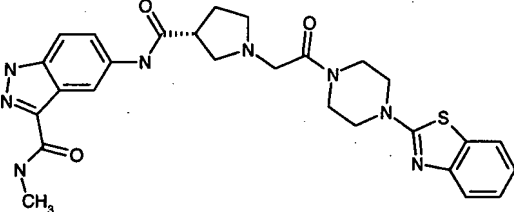
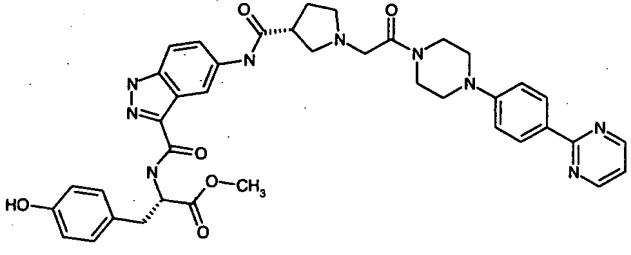
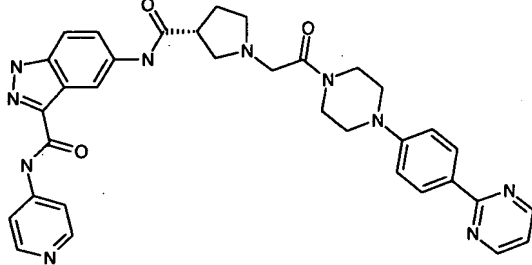
- 25 **Preparação de metilamida de ácido 5-({1-[2-oxo-2-(4-pirimidin-2-iletinil-piperidin-1-il)-etil]-pirrolidina-3-carbonil}-amino)-1H-indazol-3-**

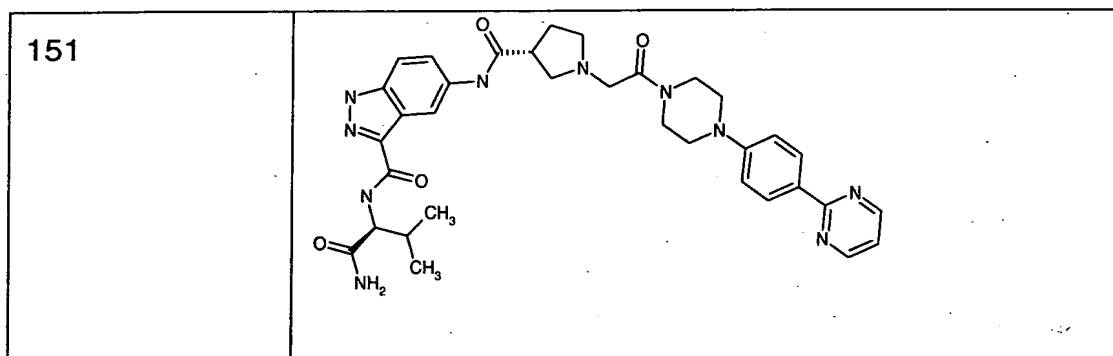


5 EXEMPLOS 143 a 151

10 TABELA 9

<u>Exemplo</u>	<u>COMPOSTO</u>
143	
144	
145	

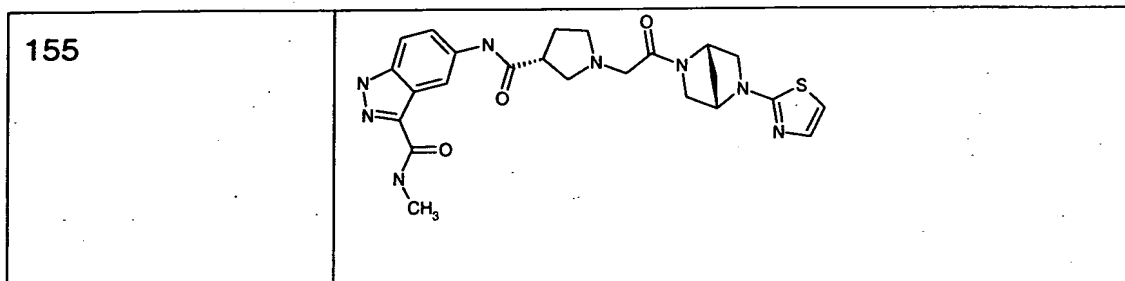
146	 <chem>CN1C(=O)c2nc3cc(NC(=O)N4CC[C@H](C4)C(=O)N5CCN(C5)c6ccsc6)ccc3n2</chem>
147	 <chem>CN1C(=O)c2nc3cc(NC(=O)N4CC[C@H](C4)C(=O)N5CCN(C5)c6cc(Br)sc6)ccc3n2</chem>
148	 <chem>CN1C(=O)c2nc3cc(NC(=O)N4CC[C@H](C4)C(=O)N5CCN(C5)c6c7ccccc7s6)ccc3n2</chem>
149	 <chem>COC(=O)C1(C(=O)N(C1Cc2ccc(O)cc2)c3nc4cc(NC(=O)N5CC[C@H](C5)C(=O)N6CCN(C6)c7ccc(cc7)-c8ccncc8)ccc4n3)C</chem>
150	 <chem>CN1C(=O)c2nc3cc(NC(=O)N4CC[C@H](C4)C(=O)N5CCN(C5)c6ccc(cc6)-c7ccncc7)ccc3n2</chem>

**EXEMPLOS 152 a 155**

Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 85, porém utilizando o derivado da piperazina apropriadamente substituída, como preparado de acordo com o procedimentos nos Exemplos 128-134, os compostos na Tabela 10 foram preparados.

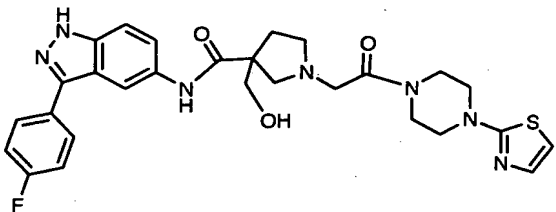
TABELA 10

<u>Exemplo</u>	<u>COMPOSTO</u>
152	
153	
154	

**EXEMPLO 156**

Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 125, utilizando composto 90 do Exemplo 125 etapa 5 em lugar de composto 96 na etapa 10, e utilizando 4-piperazin-1-il-tiazolila em lugar de 2-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina na etapa 11, o composto na Tabela 11 foi preparado.

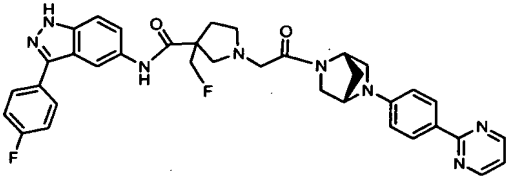
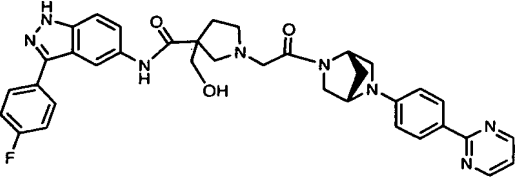
Tabela 11

<u>Exemplo</u>	<u>Composto</u>	Espec. Massa	Tempo de retenção (minutos)
156		564	2,68

EXEMPLOS 157 e 158

- Seguindo um procedimento similar aquele do Exemplo 125, porém utilizando o pirrolideno apropriado e piperazina substituída, como no Exemplo 128, os compostos na Tabela 12 podem ser preparados. Na Tabela 12 "Ex" representa "Exemplo".

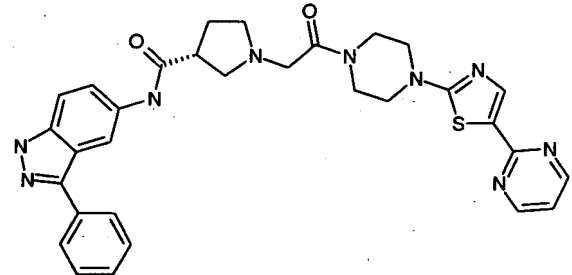
Tabela 12

<u>Ex</u>	<u>Composto</u>	Espec. Massa	Tempo de retenção (minutos)
157		649	3,74
158		647	3,56

EXEMPLOS 159 a 164

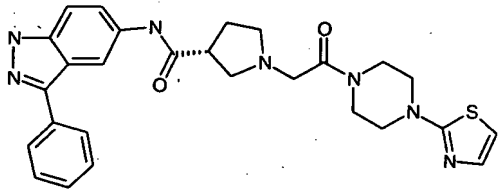
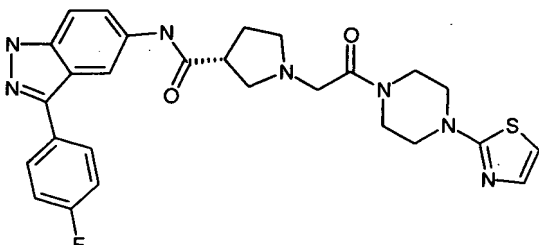
Seguindo procedimentos similares aqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 98, 133 e 135, os compostos na Tabela 13 foram preparados. Na Tabela 13 "Ex" representa "Exemplo".

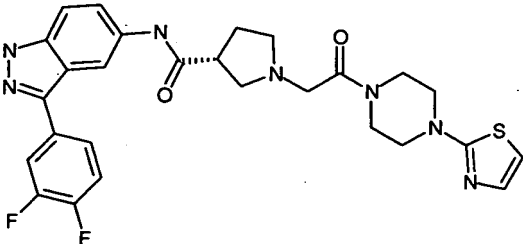
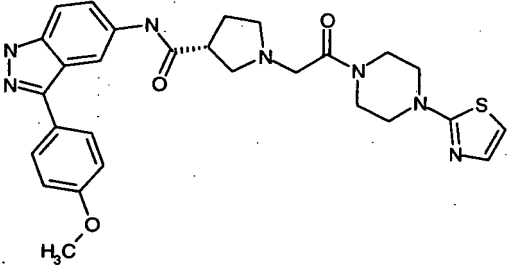
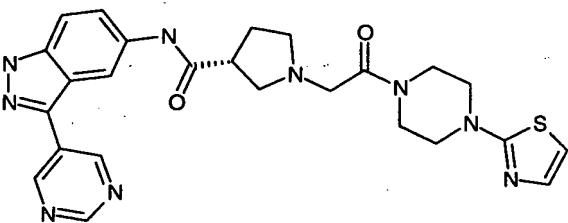
5 TABELA 13

<u>EX</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS (ESMS, MH)</u>	<u>Tempo de retenção (min.)</u>
159	 (substitute -B(OH)₂ for -B(OH)₂ in Ex. 98 and see Ex. 135)	594	3,25

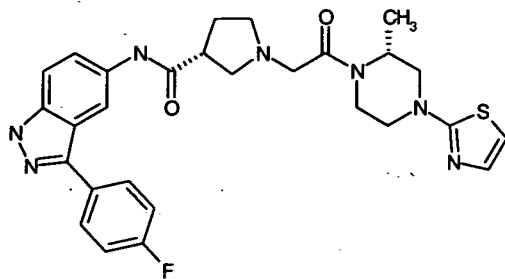
Legenda da Figura:

Substituir..... por..... no Exemplo 98 e observar o Exemplo 135

10			
160	 (see Ex. 133)	516	2,65
161		534	2,8

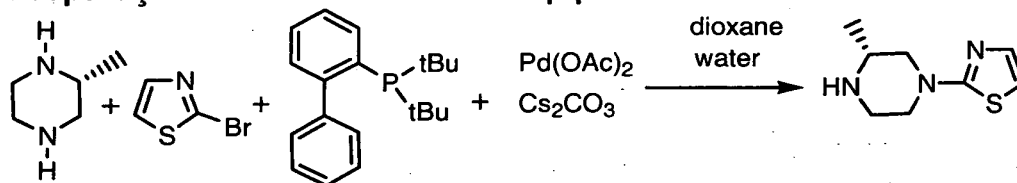
	(see Ex. 98 and Ex. 133)		
162	 (substitute $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{B}(\text{OH})_2$ for $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{B}(\text{OH})_2$ in Ex. 98 and see Ex. 133)	552	2,95
163	 (substitute $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{B}(\text{OH})_2$ for $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{B}(\text{OH})_2$ in Ex. 98 and see Ex. 133)	546	3,02
164	 (substitute $(\text{HO})_2\text{B}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ for $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{B}(\text{OH})_2$ in Ex. 98 and see Ex. 133)	518	1,93

EXEMPLO 165



Etapa 1

Preparação de 3-metil-1-tiazol-2-il-piperazina



Legendas da Figura:

Dioxano

Água

5

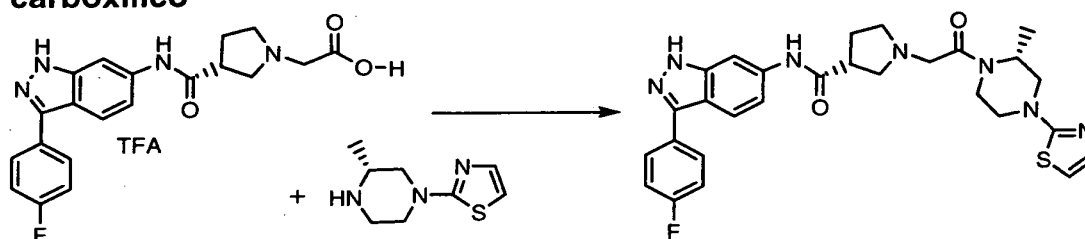
Uma mistura de 2(R)-metil piperazina (300 mg, 3 mmols), 2-bromotiazol (0,27 ml, 3 mmols), 2-bifenilildi-terc-butilfosfina (134 mg, 0,449 mmol), acetato de paládio (101 mg, 0,45 mml), e carbonato de cézio (1,46 g, 4,49 mmols) em 25 ml de dioxano (v/v 5/1) foi mantida até temperatura de refluxo durante duas horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente, então filtrada através de celita, em seguida concentrada e então purificada por cromatografia eluindo com 12% de MeOH/MeCl₂/NH₄OH para produzir o produto como um sólido branco (145 mg, 26%).

10

Etapa 2

15

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-6-il]-amida de ácido 1-[2-(2-metil-4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-pirrolidina-3-carboxílico



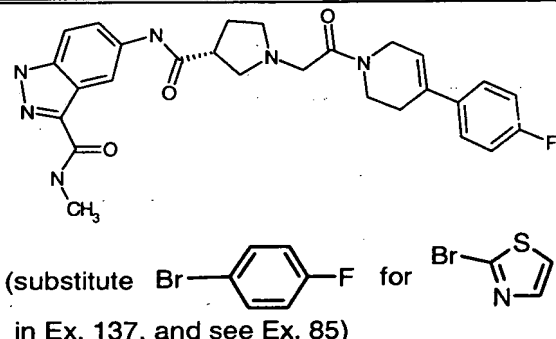
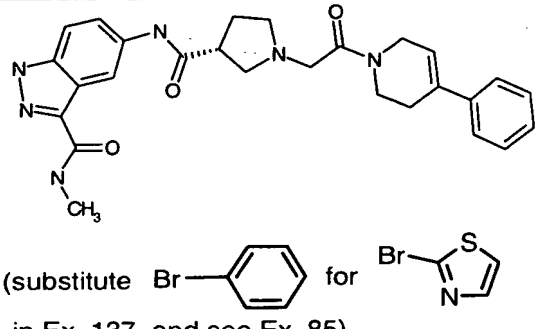
Uma mistura de 3-metil-1-tiazol-2-il-piperazina (11 mg, 0,060 mmol), ácido {3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-ilcarbamoi]-pirrolidin-1-il}-

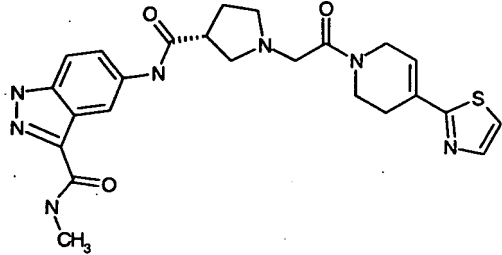
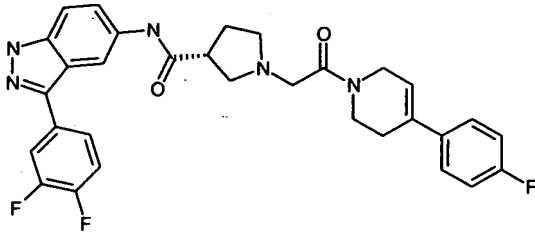
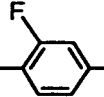
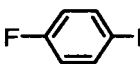
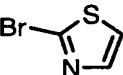
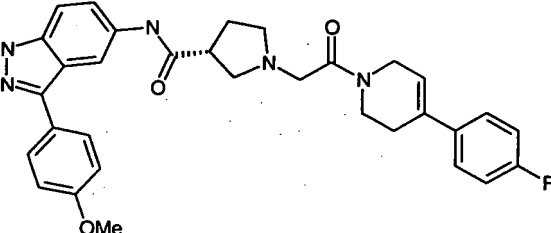
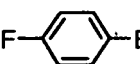
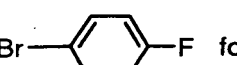
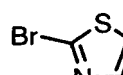
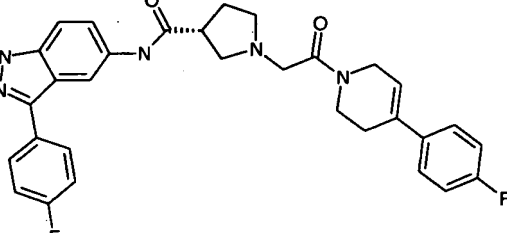
- acídico, trifluoroacetato (30 mg, 0,06 mmol), EDCI.HCl (11 mg, 0,06 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (9 mg, 0,066 mmol) e NMM (0,04 ml) foi agitada em DMF (2ml) durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml), lavada com salmoura (20 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado. O material resultante foi purificado em HPLC de fase reversa (coluna C₁₈), eluindo com acetonitrila:água, produzindo produto que foi dissolvido em MeCl₂ basificado com NaHCO₃ saturado, secado sobre MgSO₄, filtrado e solvente evaporado produzindo produto do título (10 mg). LCMS MH 548. Tempo de retenção: 2,36 minutos.

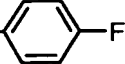
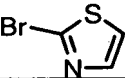
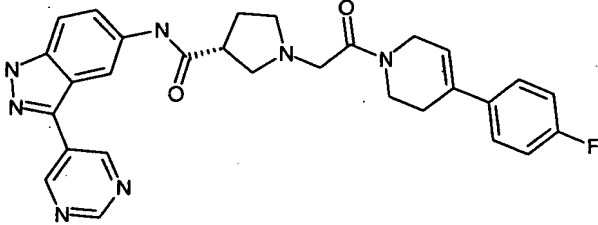
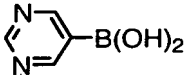
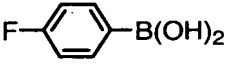
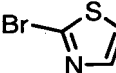
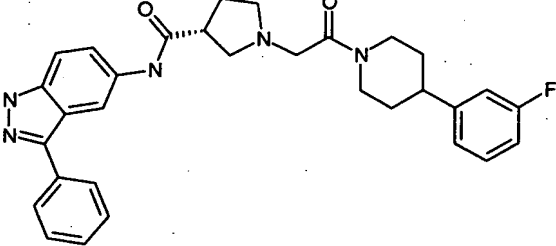
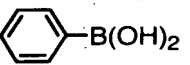
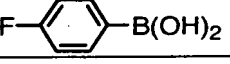
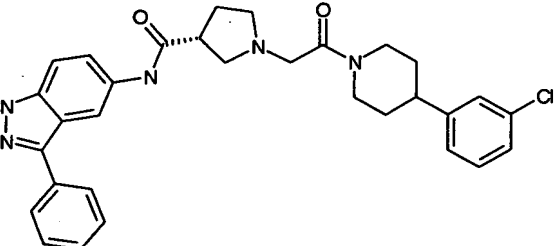
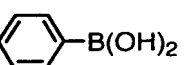
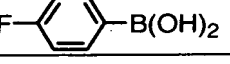
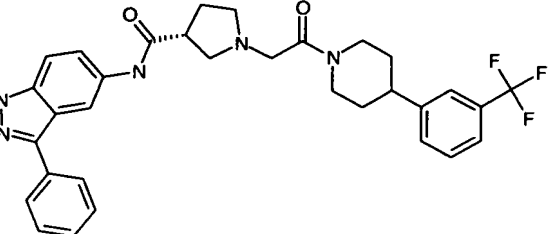
10 **EXEMPLOS 166 a 179**

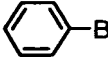
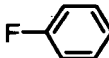
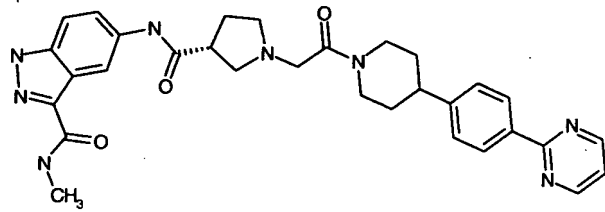
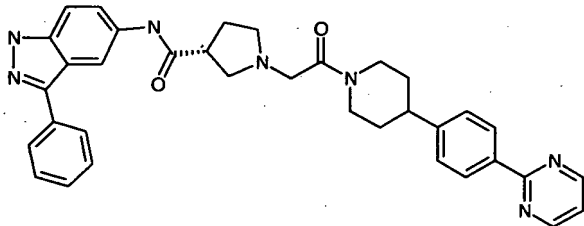
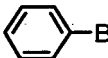
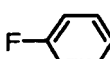
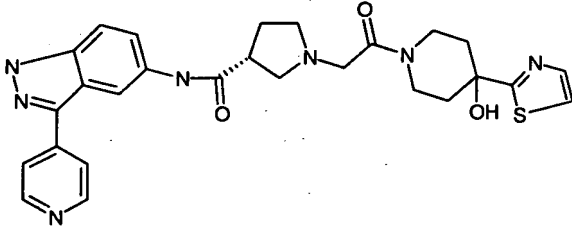
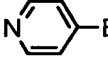
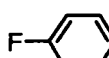
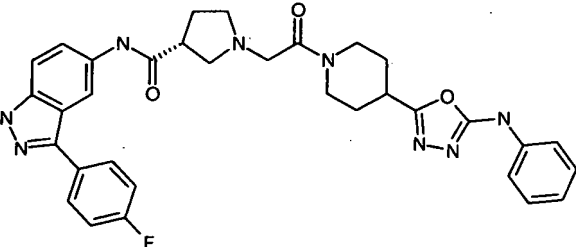
Seguindo procedimentos similares aqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 85, 98, 137 e 136, os compostos na Tabela 14 foram preparados. Na Tabela 14 "Ex" representa "Exemplo".

TABELA 14

<u>EX</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS</u> <u>(ESMS,</u> <u>MH)</u>	<u>Tempo</u> <u>de</u> <u>reten-</u> <u>ção</u> <u>(min.)</u>
166	 (substitute Br-C ₆ H ₄ -F for Br-C ₄ H ₃ NS in Ex. 137, and see Ex. 85)	505	3,42
167	 (substitute Br-C ₆ H ₅ for Br-C ₄ H ₃ NS in Ex. 137, and see Ex. 85)	487	3,34

168	 (veja Ex. 85 e Ex. 137)	494	2,43
169	 (substitute -B(OH)₂ for -B(OH)₂ in Ex. 98 and substitute -F for  in Ex. 137)	560	4,27
170	 (substitute -B(OH)₂ for -B(OH)₂ in Ex. 98 and substitute -F for  in Ex. 137)	554	4,01
171		542	4,11

	(see Ex. 98 and substitute Br--F for Br- in Ex. 137)		
172	 (substitute -B(OH)₂ for F--B(OH)₂ in Ex. 98 and substitute Br--F for Br- in Ex. 137)	526	3,35
173	 (substitute -B(OH)₂ for F--B(OH)₂ in Ex. 98)	526	1,51
174	 (substitute -B(OH)₂ for F--B(OH)₂ in Ex. 98)	542	1,59
175		576	1,64

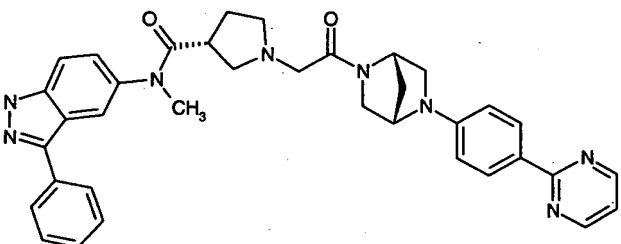
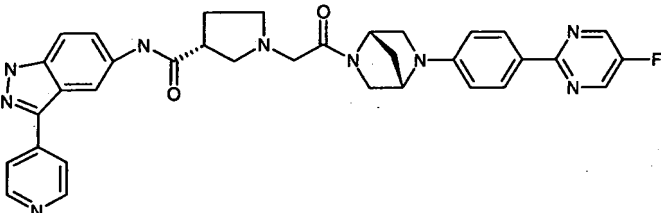
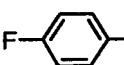
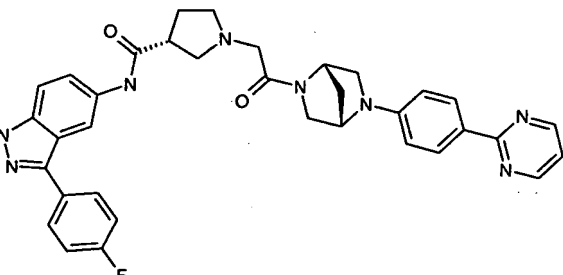
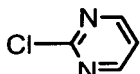
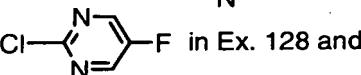
	(substitute  -B(OH) ₂ for F-  -B(OH) ₂ in Ex. 98)		
176	 (veja Ex. 85 e Ex. 136)	567	3,16
177	 (substitute  -B(OH) ₂ for F-  -B(OH) ₂ in Ex. 98 and see Ex. 136)	586	3,85
178	 (substitute  -B(OH) ₂ for F-  -B(OH) ₂ in Ex. 98 and see Ex. 132)		
179	 (veja Ex.98)		

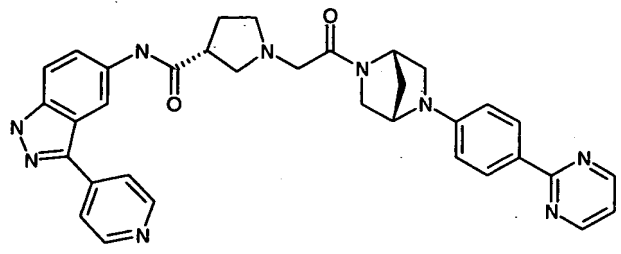
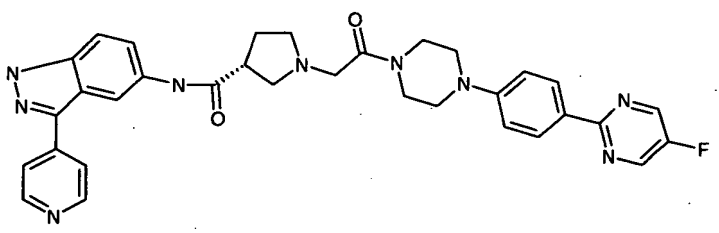
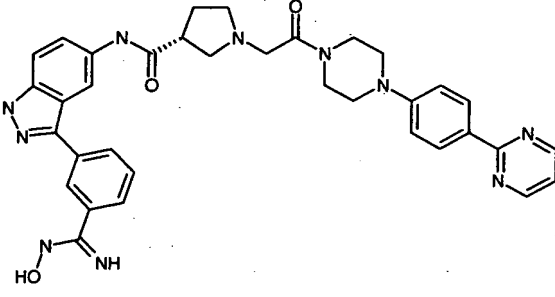
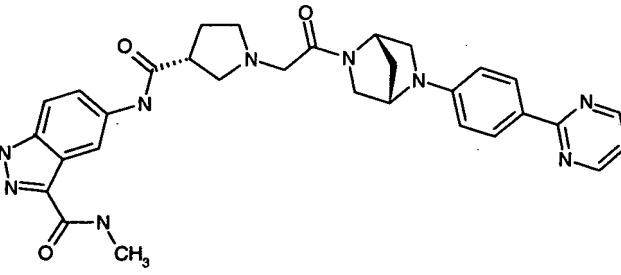
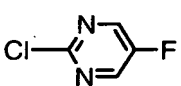
EXEMPLOS 181 e 183 a 259

Seguindo procedimentos similares aqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, os compostos na Tabela 15 foram.

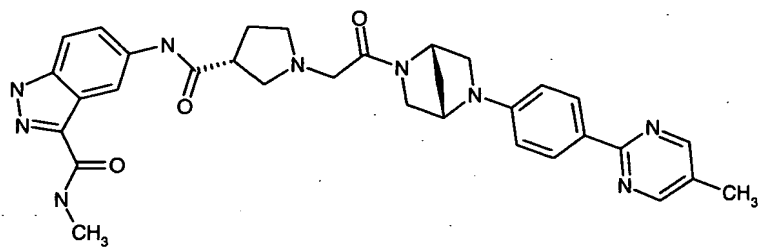
preparados. Na Tabela 15 "Ex" representa "Exemplo".

TABELA 15

EX	COMPOSTO
181	
183	 (substitute -B(OH)₂ for -B(OH)₂ in Ex. 98 and see Ex. 128)
184	 (substitute  for  in Ex. 128 and see Ex. 98)

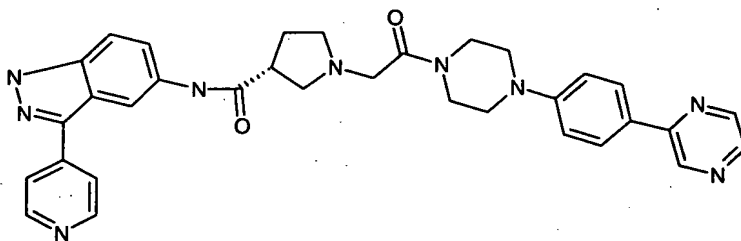
185	 (veja Ex. 183 e Ex. 184)
186	
187	
188	 (substitute Br- for Cl--F in Ex. 128 and see Ex. 85)

189



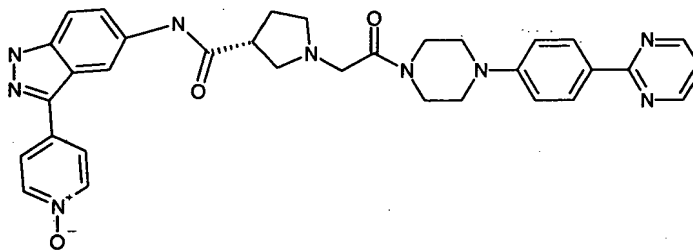
(substitute $\text{Br}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{CH}_3$ for
 $\text{Cl}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{F}$ in Ex. 128 and
 see Ex. 85)

190

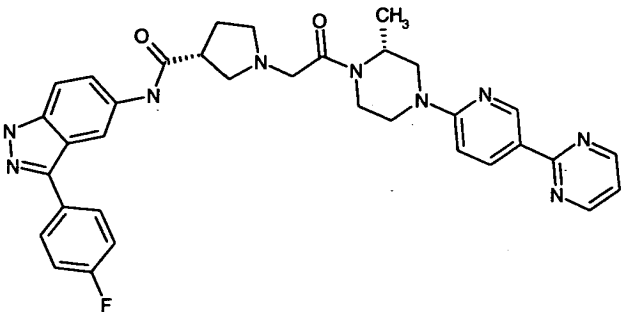
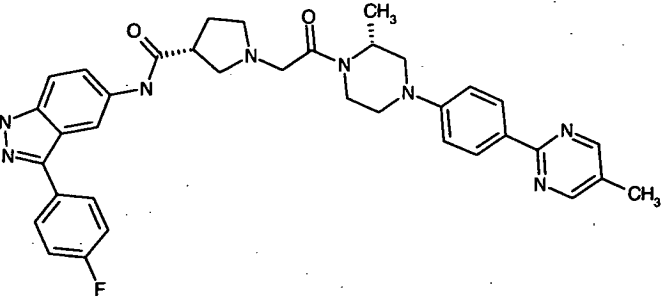
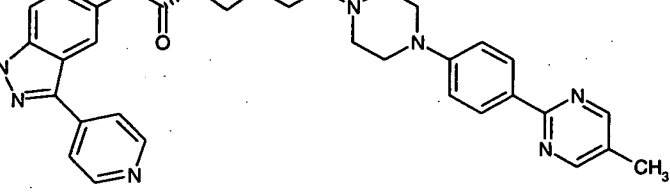
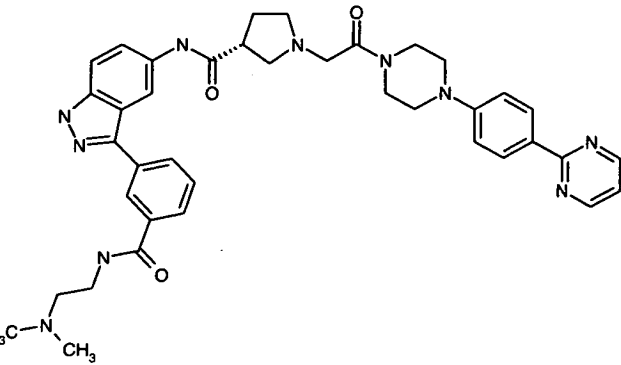


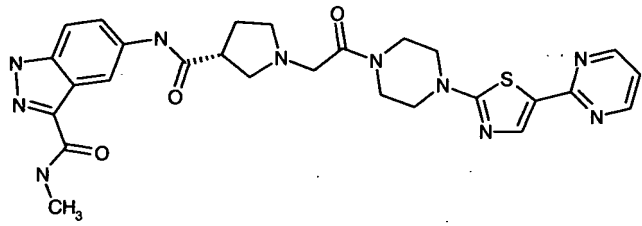
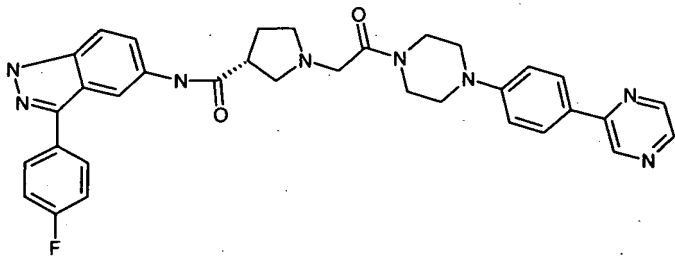
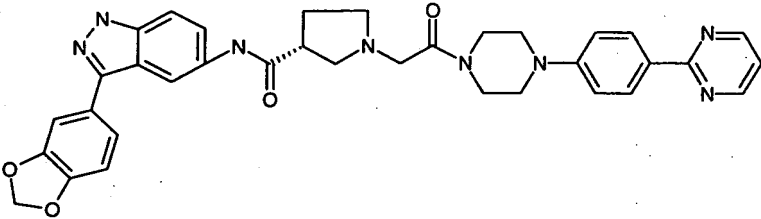
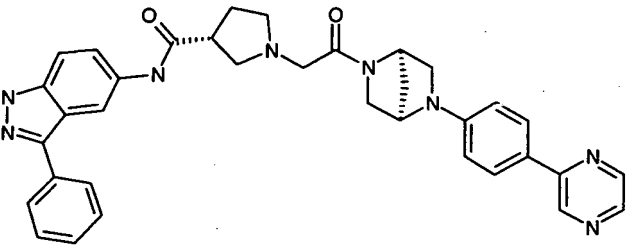
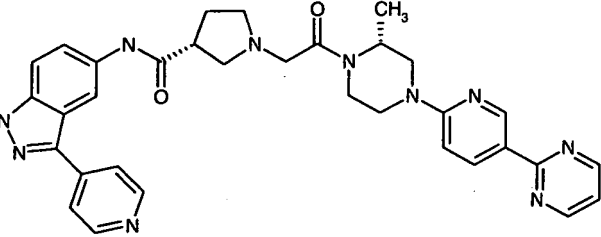
(substitute $\text{Cl}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2$ for
 $\text{Cl}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2$ in Ex. 1 Step 6 and
 see Examples 3 to 60)

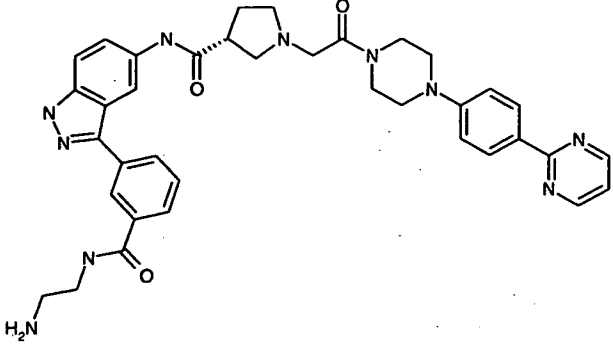
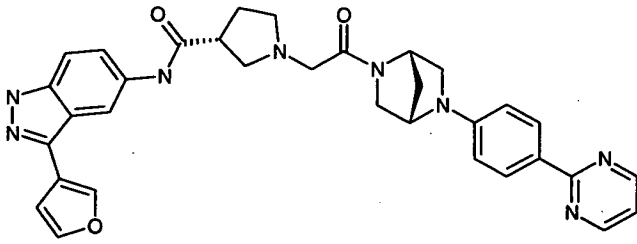
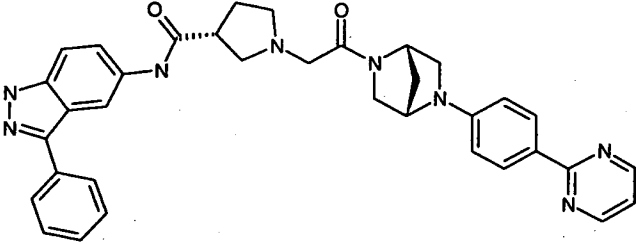
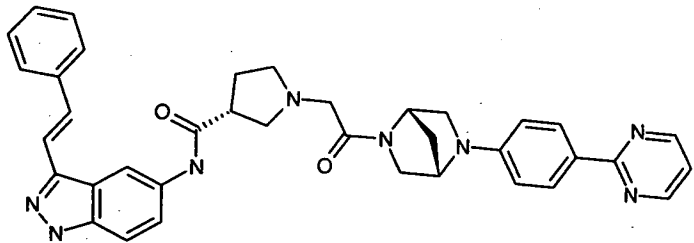
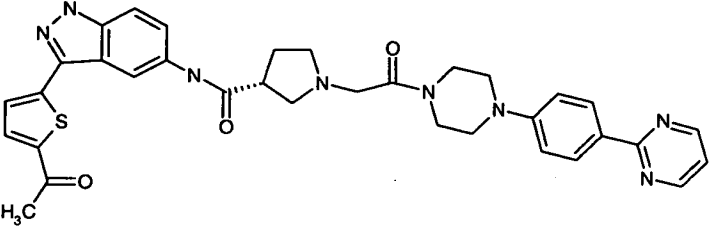
191

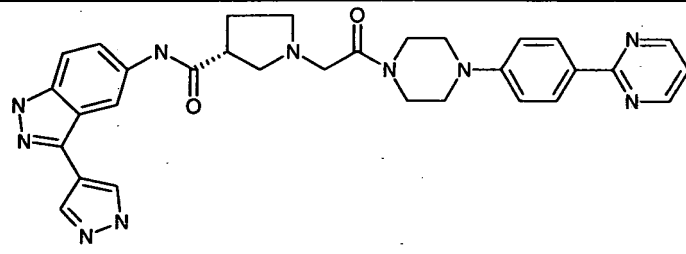
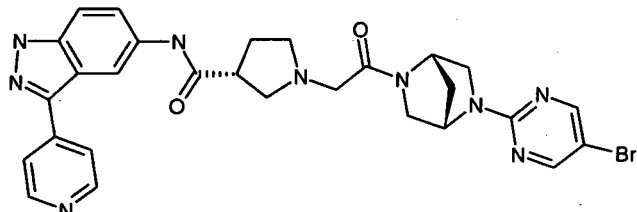
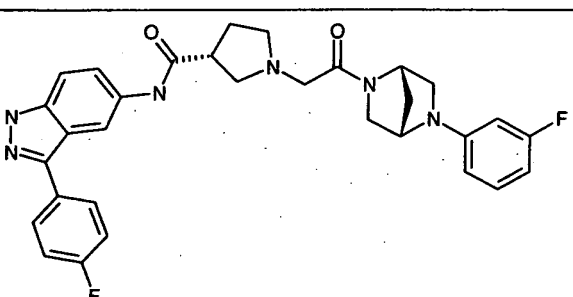
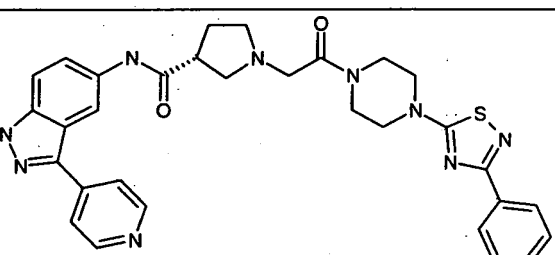
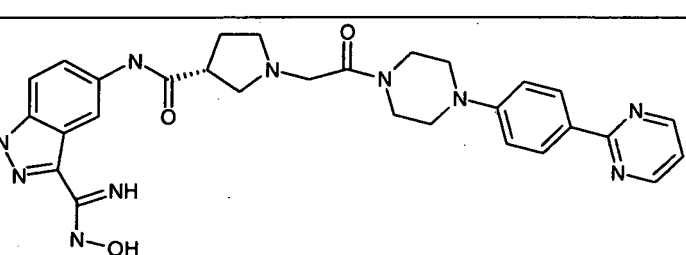


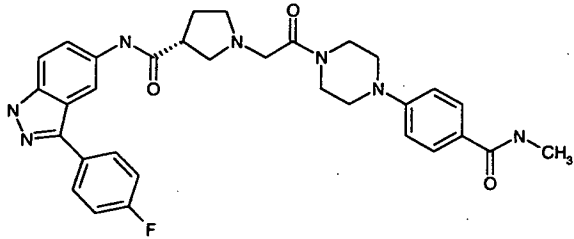
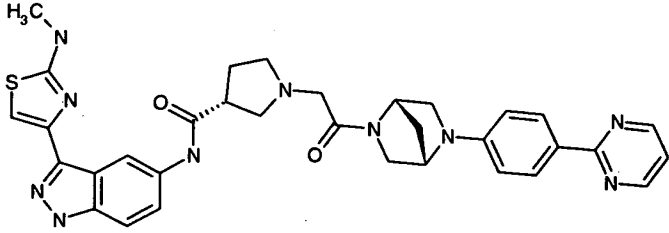
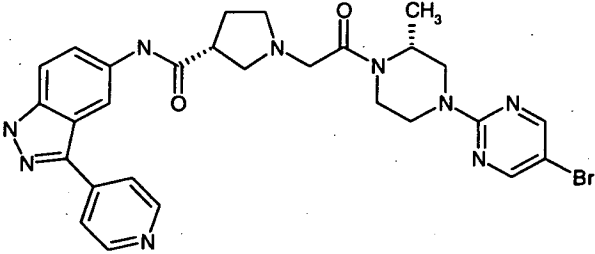
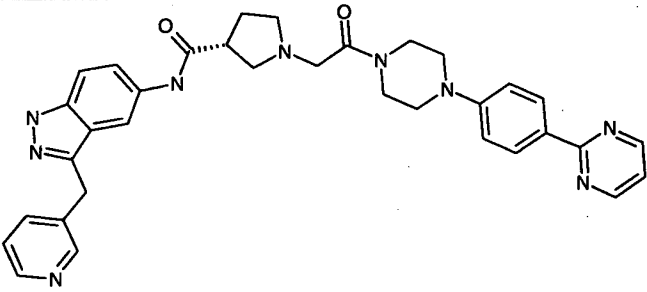
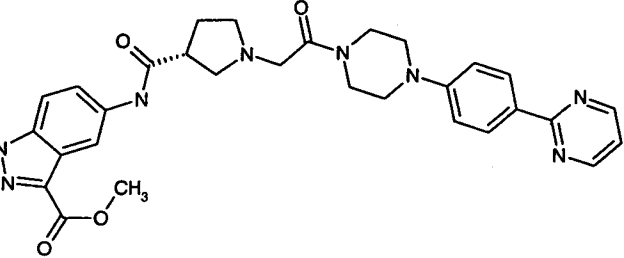
(veja Exemplos 3 a 60 e Ex. 1)

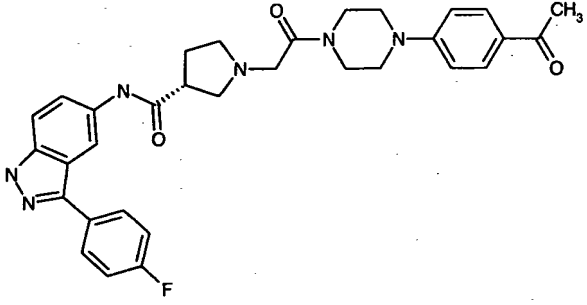
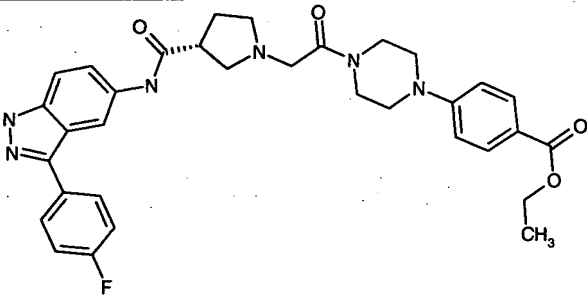
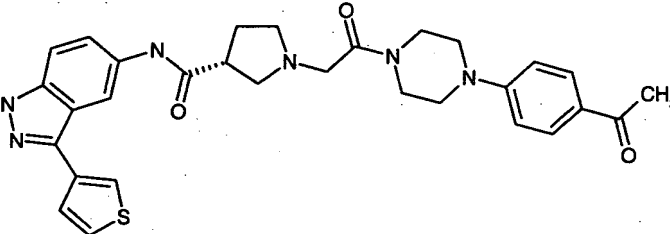
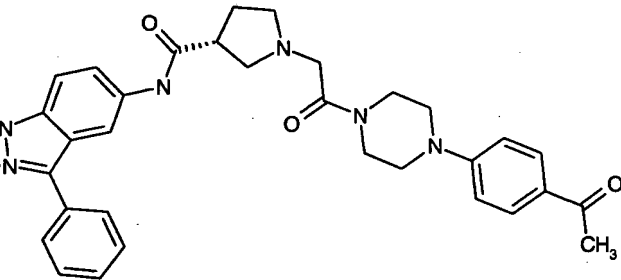
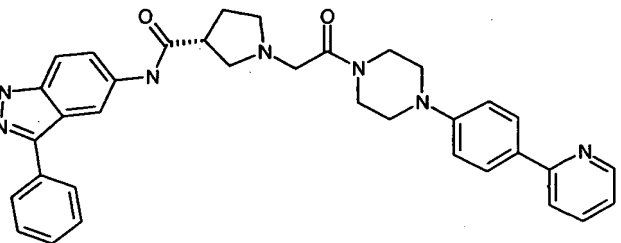
192	
193	
194	
195	 (veja Ex. 1)

196	
197	
198	
199	
200	

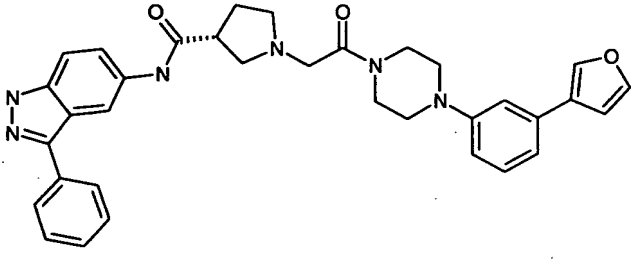
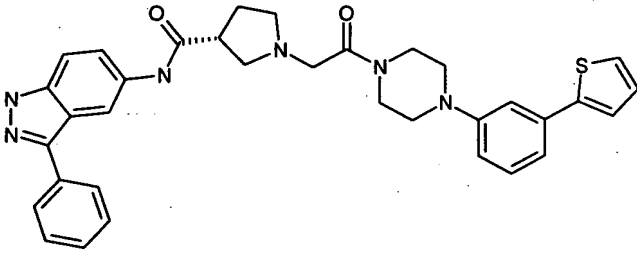
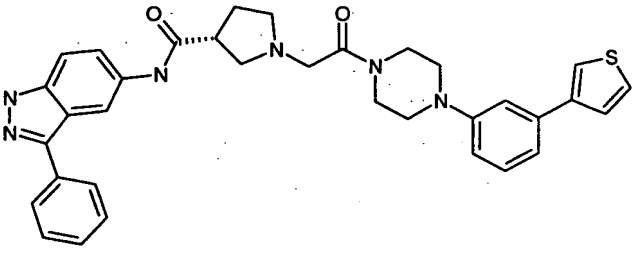
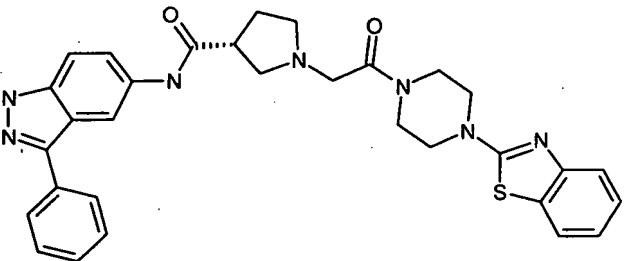
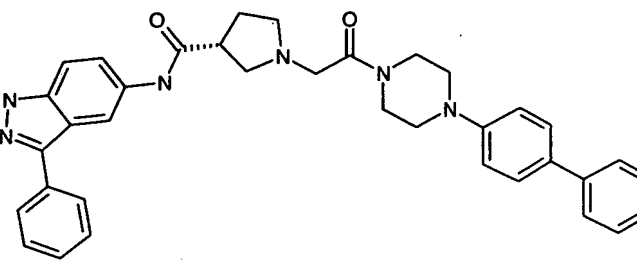
201	
202	
203	
204	
205	

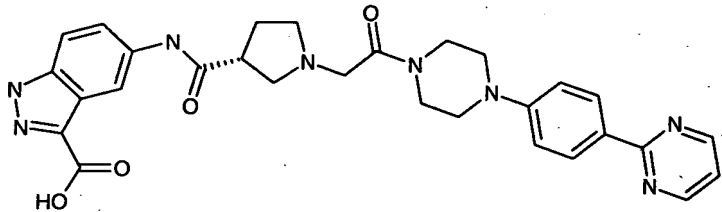
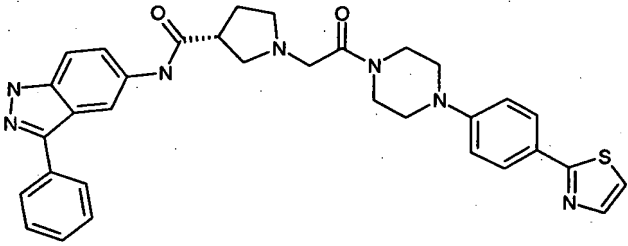
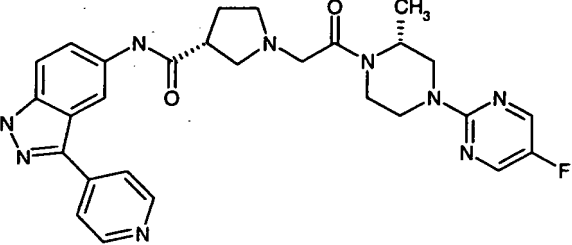
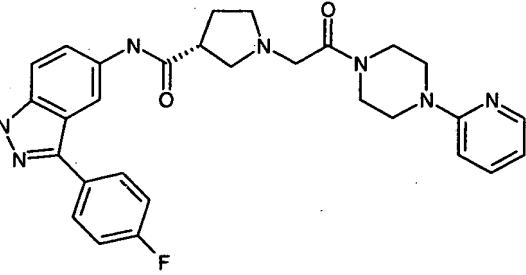
206	
207	
208	
209	
210	

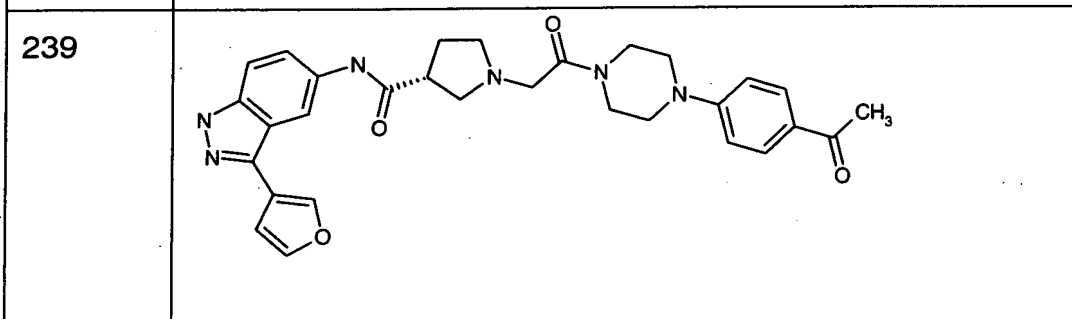
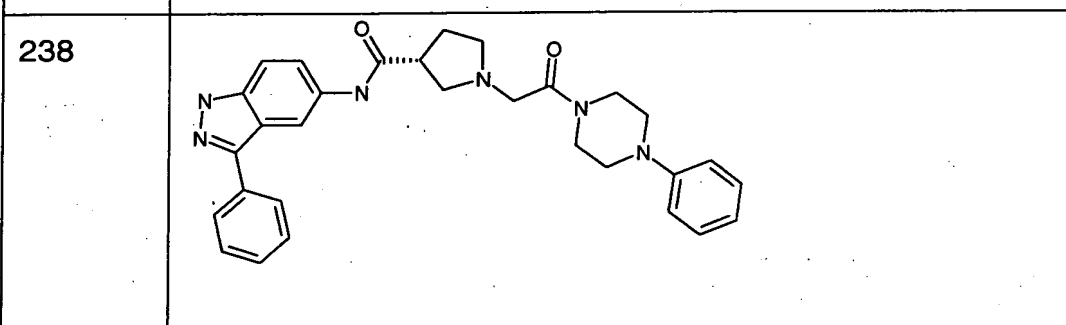
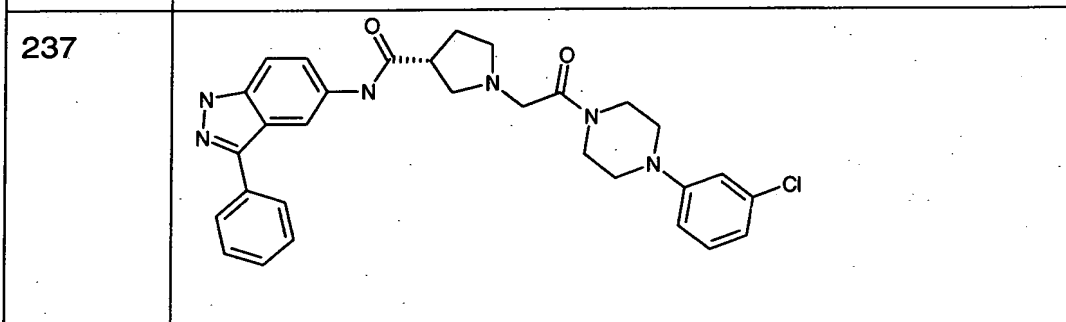
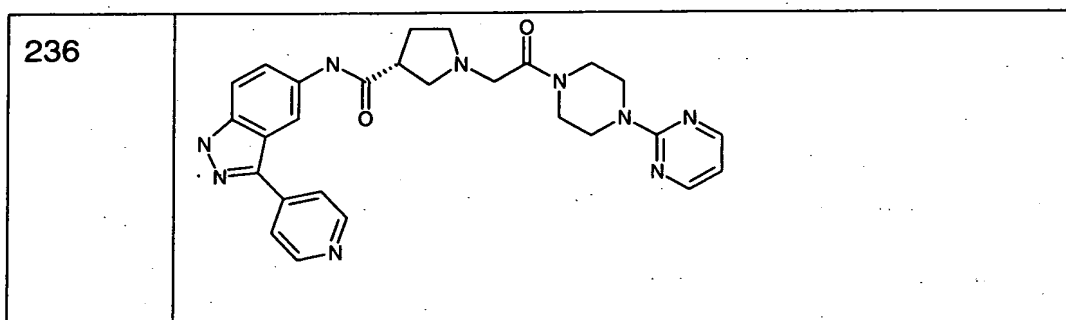
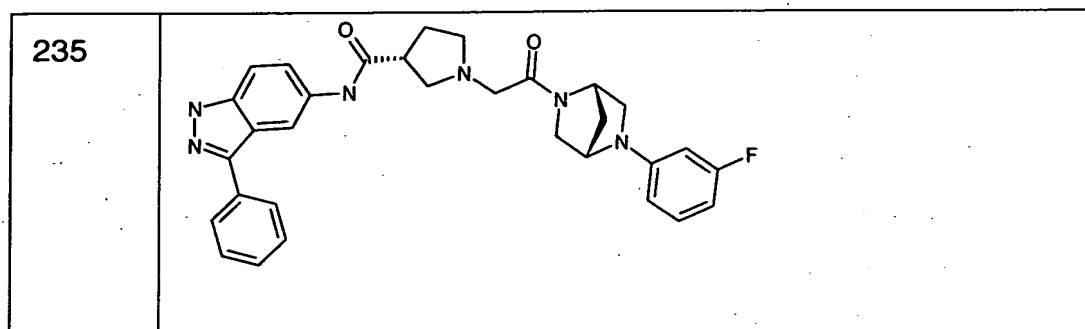
211	
212	
213	
214	
215	

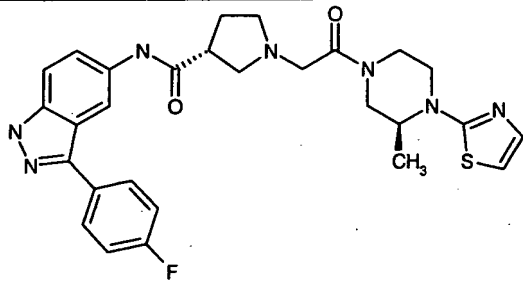
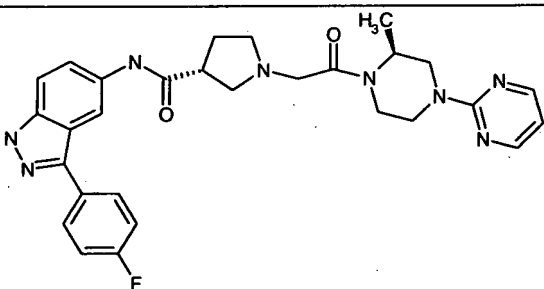
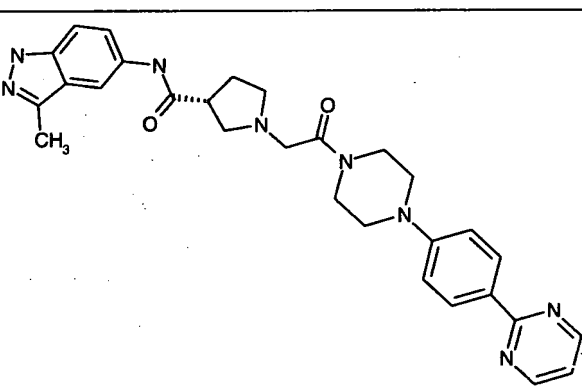
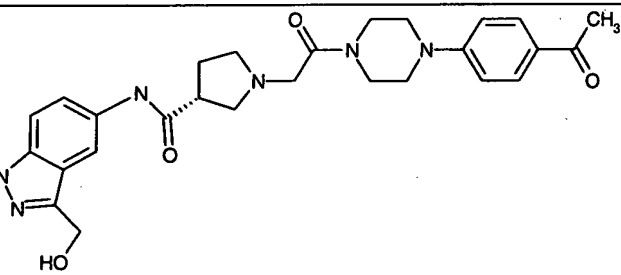
216	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CC(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5nn[nH]5c6ccc(cc6)F</chem>
217	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CC(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5nn[nH]5c6ccc(cc6)F</chem>
218	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CC(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5nn[nH]5c6ccsc6</chem>
219	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CC(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5nn[nH]5c6ccccc6</chem>
220	 <chem>c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CC(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5nn[nH]5c6ccccc6c7ccncc7</chem>

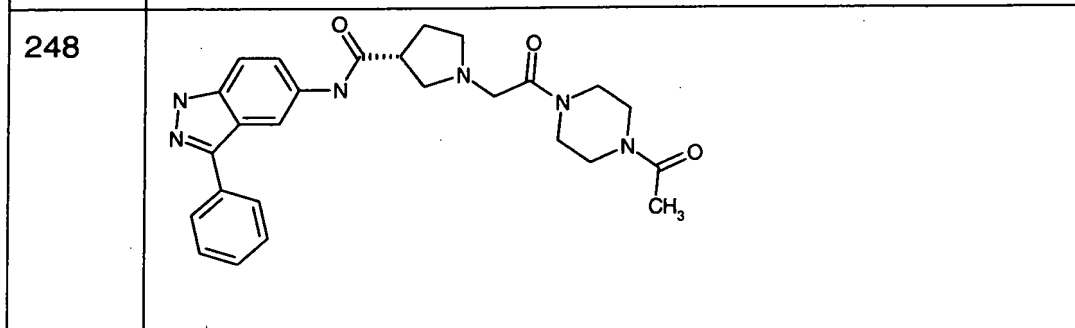
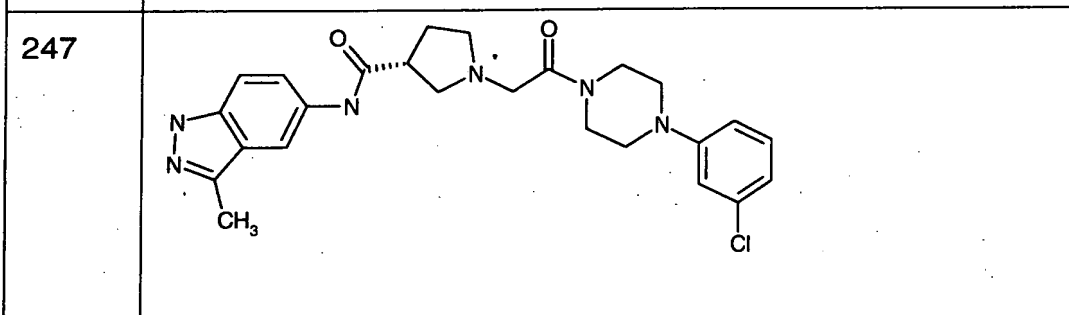
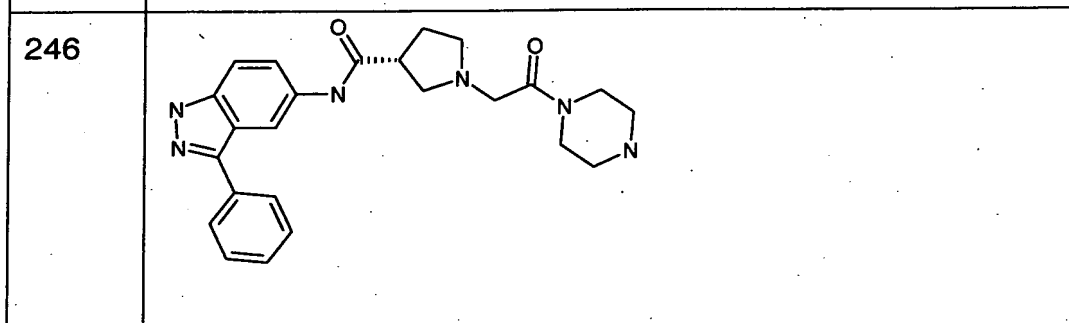
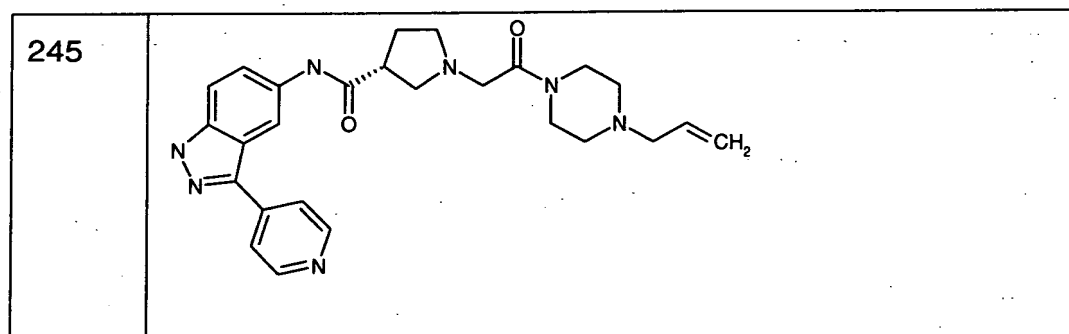
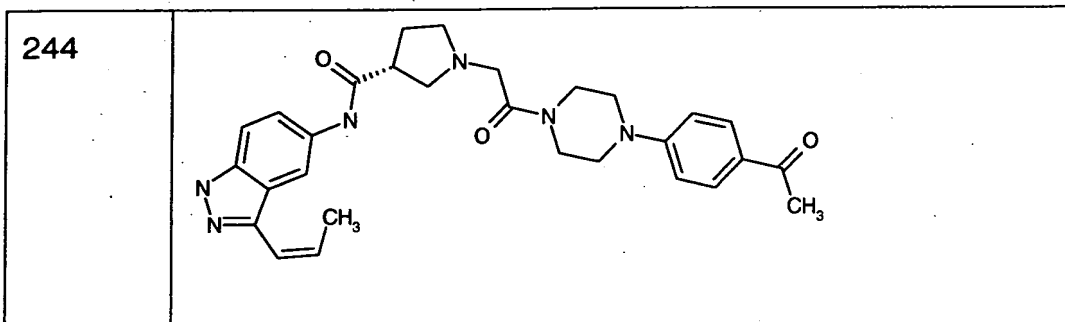
221	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2C(=O)N[C@H]1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3ccc(cc3)c4ccncc4</chem>
222	 <chem>c1ccncc1-c2cc3ccccc3n2C(=O)N[C@H]1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3ccc(cc3)c4ccncc4</chem>
223	 <chem>FC(F)(F)c1c2cc3ccccc3n2C(=O)N1C(=O)N[C@H]1CCCN1CC(=O)N2CCN(C2)c3ccc(cc3)c4ccncc4</chem>
224	 <chem>Clc1ccc(cc1)N2C3CCN(C3)CC2C(=O)N[C@H]1CCCN1CC(=O)N2C3C4C=CC=C5C(=C4)N=CN=C5C6=CC=CC=C6C3</chem>
225	 <chem>CC(C)C(=O)N[C@H]1CCCN1CC(=O)N2C3C4C=CC=C5C(=C4)N=CN=C5C6=CC=CC=C6C3C(=O)N[C@H]1CCCN1CC(=O)N2C3CCN(C2)c4ccc(cc4)c5ccncc5</chem>

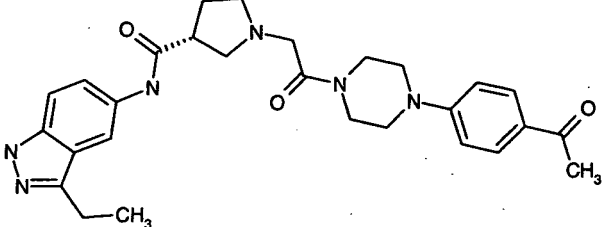
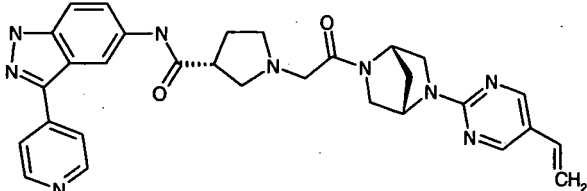
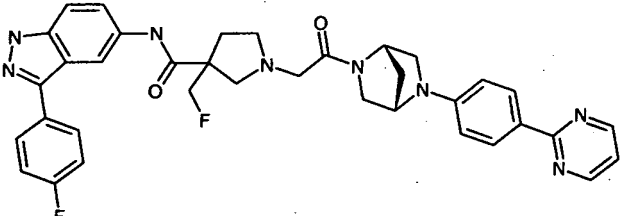
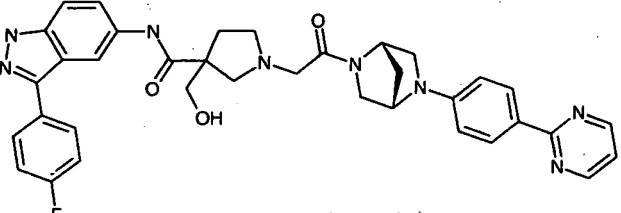
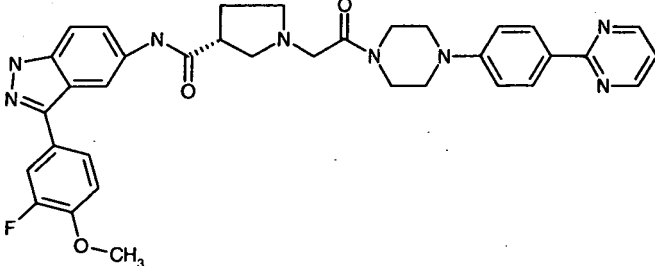
226	
227	
228	
229	
230	

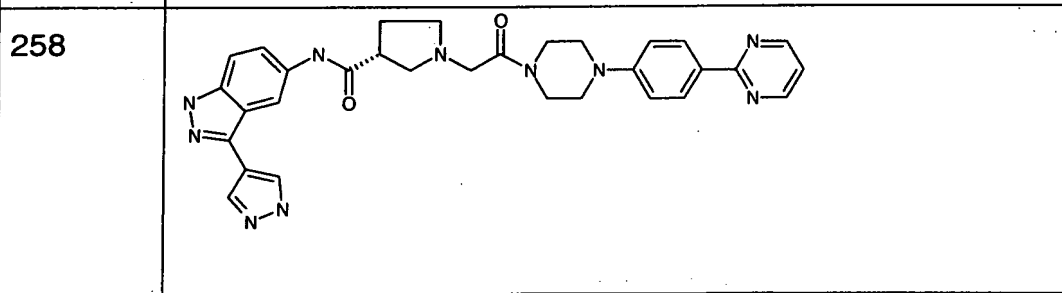
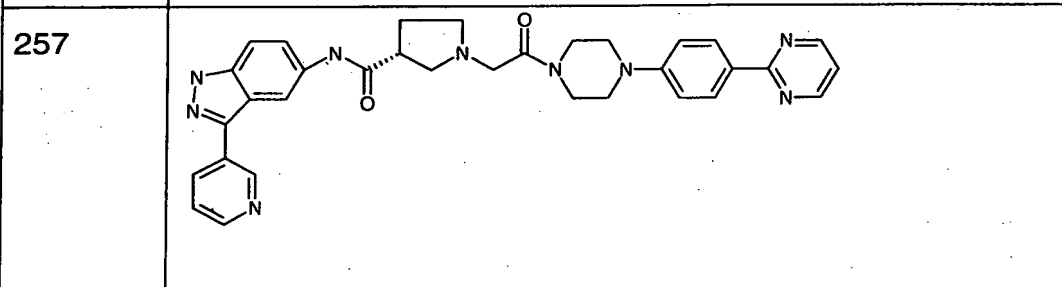
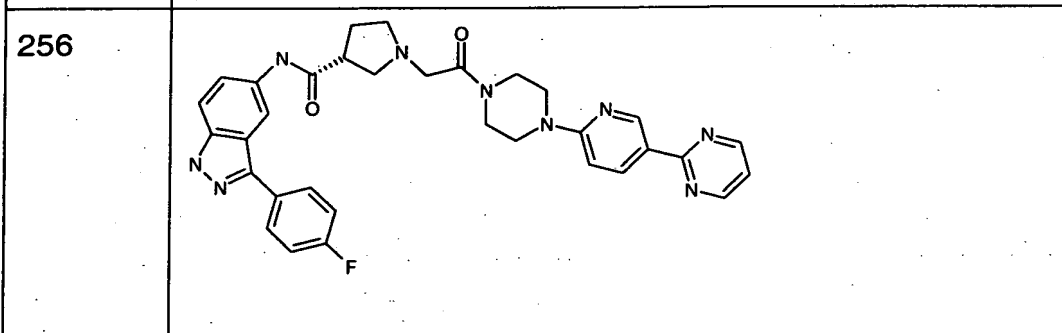
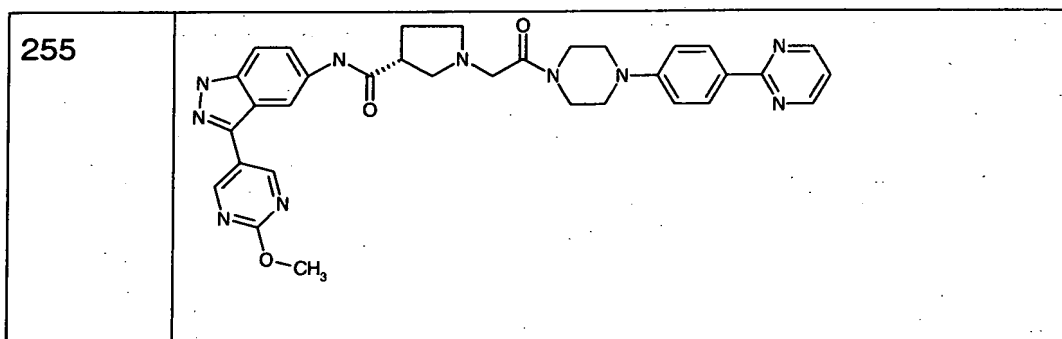
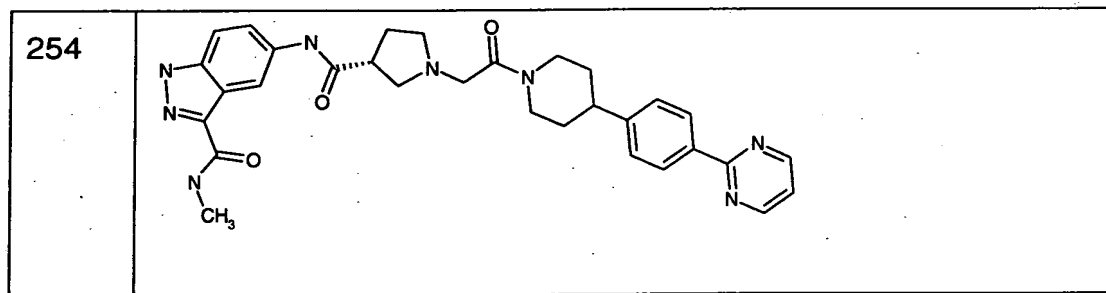
231	
232	
233	
234	

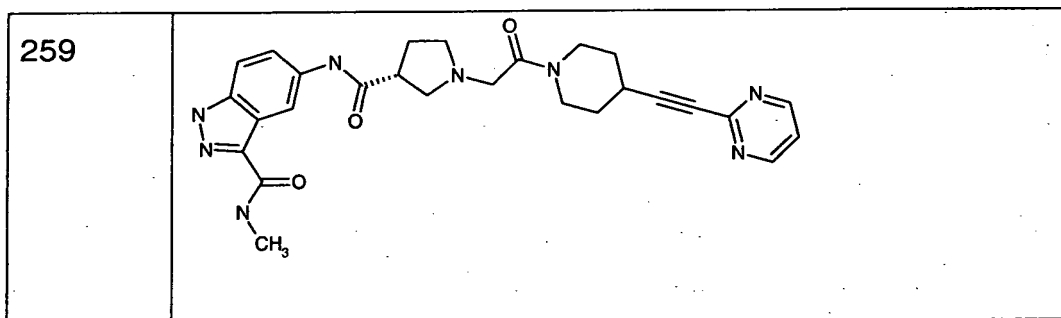


240	 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2C(=O)N3CCCN3C(=O)N4CCN(C5C=NC=S5)CC4</chem>
241	 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2C(=O)N3CCCN3C(=O)N4CCN(C5C=NC=NC6=NC=CC=C56)CC4</chem>
242	 <chem>Cc1nn[nH]c1-c2ccccc2C(=O)N3CCCN3C(=O)N4CCN(C5=CC=CC=C5N6=CC=CC=N6)CC4</chem>
243	 <chem>OCc1nn[nH]c1-c2ccccc2C(=O)N3CCCN3C(=O)N4CCN(C5=CC=C(C(=O)C)C=C5)CC4</chem>



249	 <chem>CCc1nc2cc(ccc2n1)N(C(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)N4CCN(C4)Cc5ccc(cc5)C(=O)C)C6=CC=CC=C6</chem>
250	 <chem>C=CC1=CN=C(N1)N2CCN(C2)C(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)N4C(=C5C=CC(=C5)N4)C6=CC=CC=C6C7=NN=C(N7)C8=CC=CC=C8</chem>
251	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2nc3cc(ccc3n2)N(C(=O)C(F)CN4CC[C@H](C4)C(=O)N5C6CCN(C6)C5)C7=CC=CC=C7C8=NC=CC=N8</chem>
252	 <chem>OCC1CC[C@H](C1)C(=O)N2C3CCN(C3)C2C(=O)N4C5=CC=CC=C5C6=NC=CC=N6</chem>
253	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)c2nc3cc(ccc3n2)N(C(=O)N4CC[C@H](C4)C(=O)N5CCN(C5)Cc6ccc(cc6)C7=NC=CC=N7)C8=CC=CC=C8</chem>

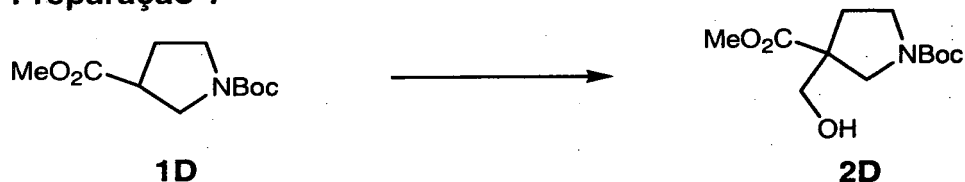




EXEMPLOS 260 a 334

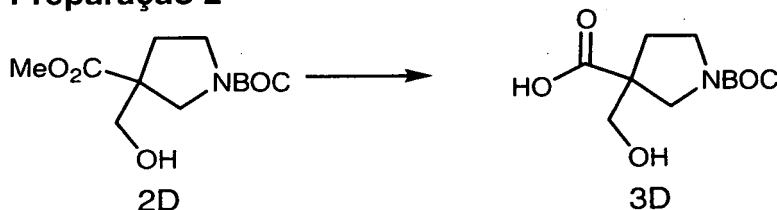
Utilizando os intermediários feitos de Preparações 1 a 15 descritas abaixo, e seguindo os procedimentos descritos nos esquemas de reação descritos acima, os compostos na Tabela 16 abaixo foram preparados. Na Tabela 16 "Ex" representa "Exemplo".

Preparação 1



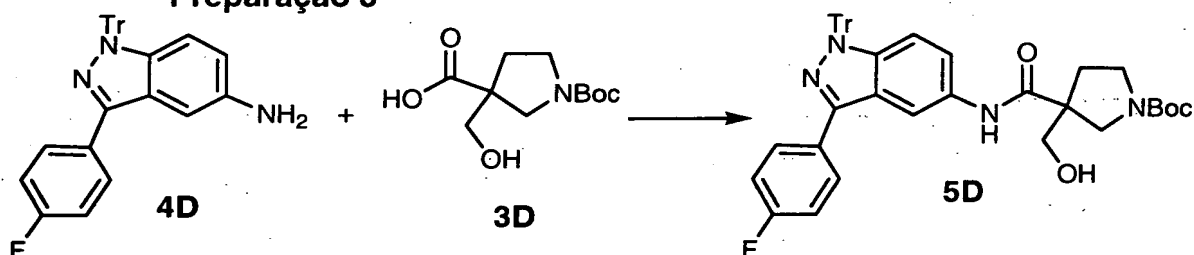
A uma solução de LDA (33,5 mmols, 16,7 mL, 2 M em tolueno) em 50 mL de THF resfriado a -78°C foi adicionada uma solução de **1D** (5,9 g, 25,7 mmols) em 50 mL de THF gota a gota. O bruto foi agitado a -78°C durante 45 minutos. AO bruto foi borbulhado gás de formaldeído, recentemente gerado de craqueamento de *para*-formaldeído (12 g, 400 mmols). O bruto foi agitado a -78°C durante mais 30 minutos. AO bruto foi adicionado NH_4Cl saturado (200 mL). O bruto foi aquecido para a ta. O bruto foi diluído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O bruto foi purificado em Biotage utilizando EtOAc/hexano (3 : 7) -> EtOAc/hexano (1 : 1) para fornecer 6,6 g (57%) do produto como um óleo amarelo.

Preparação 2



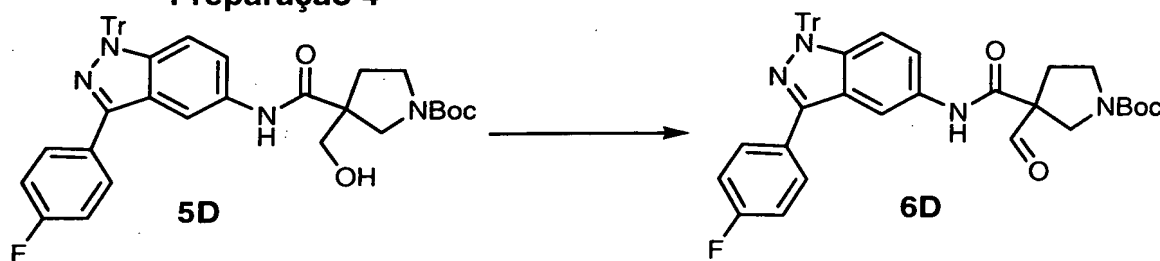
A uma solução de éster **2D** (2,5 g, 9,6 mmols) em MeOH (100 mL) foi adicionado 1 N de NaOH (48 mL, 48,2 mmols) em ta. O bruto foi agitado em ta durante a noite. AO bruto foi adicionado 1 N de HCl (47,5 mL, 47,5 mmols). O bruto foi agitado em ta durante 5 minutos. PH do bruto é mudado para 5 utilizando papel de PH. O bruto foi concentrado em vácuo e azeotropado 2X com tolueno e secado sob vácuo elevado para uso no acoplamento de HATU com amina **4D** na Preparação 3 abaixo.

Preparação 3



A uma suspensão de ácido **3D** e amina **4D** (5,52 g, 12,5 mmols) em DMF (15 mL) e CH₂Cl₂ (75 mL) foram adicionados DIPEA (5 mL, 28,8 mmols) e HATU (5,8 g, 12,5 mmols) em ta. O bruto foi agitado em ta durante a noite sob uma corrente de nitrogênio. Ao bruto foram adicionados salmoura e CH₂Cl₂. A camada aquosa foi extraída com EtOAc 2X. A camada orgânica combinada foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. Ao bruto foram adicionados MeOH (200 mL), THF (20 mL) e NaOH (1N, 25 mL, 25 mmols). O bruto foi agitado em ta durante a noite. AO bruto foi adicionado HCl (1N, 20 mL). O bruto foi agitado em ta durante 5 minutos. O bruto foi concentrado em vácuo e dissolvido em H₂O e CH₂Cl₂. A camada aquosa foi extraída com EtOAc 2 X. A camada orgânica combinada foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O bruto foi purificado em Biotage utilizando EtOAc/hexano (2 : 5) -> EtOAc/hexano (3 : 2) para fornecer 2,8 g (42%) de um sólido esbranquiçado **5D**. MS (M+H⁺ = 697,25).

Preparação 4



5

Preparação 5



10

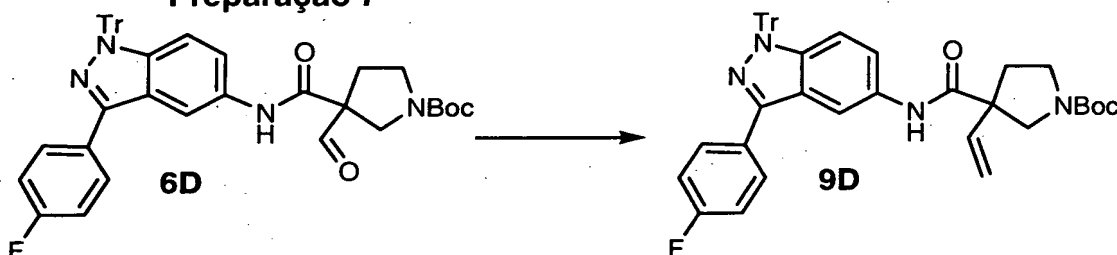
Preparação 6



do

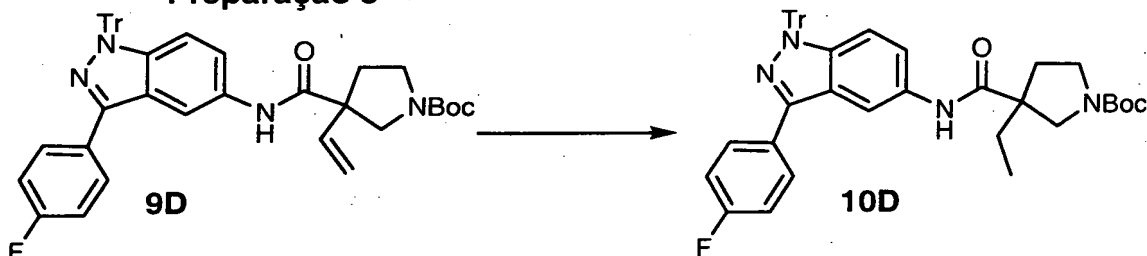
bruto foi agitado em ta durante 45 minutos. O bruto foi saciado bruscamente com Na_2SO_3 saturado e agitado vigorosamente durante 15 minutos. O bruto foi diluído em CH_2Cl_2 . A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi lavada com NH_4Cl aquoso, salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O bruto foi purificado por meio de placa preparativa utilizando EtOAc/hexano (2: 5) para fornecer 139 mg de **8D** (45%) como um sólido amarelo. MS ($\text{M}+\text{H}^+$, 692,27).

Preparação 7



A uma solução de aldeído bruto **6D** (600 mg, 0,86 mmol) em THF (5 mL) resfriada para -40°C foi adicionada uma solução de reagente de Tebbe (0,5 mL, 0,25 mmol, 0,5 M de solução em tolueno). O bruto foi aquecido para a 0°C em 1,5 hora. O bruto foi diluído com éter e saciado bruscamente com 1 N de NaOH (1 mL, 1 mmol) em ta. O bruto foi agitado em ta durante 10 minutos. O bruto foi filtrado através de celita e concentrado em vácuo. O bruto foi purificado por meio de Biotage utilizando EtOAc/hexano para fornecer 165 mg de **9D** (28%) como um sólido amarelo. MS ($\text{M}+\text{Na}^+$, 715,24).

Preparação 8

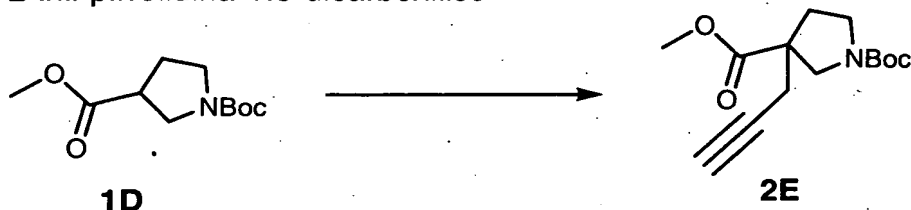


A uma solução de olefina **9D** (60 mg, 0,086 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de 10% em peso de paládio sobre carbono. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante a noite e filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado para fornecer **10D** (47 mg). O material foi utilizado como tal

sem outra purificação. MS ($M+Na^+$, 717,28).

Preparação 9

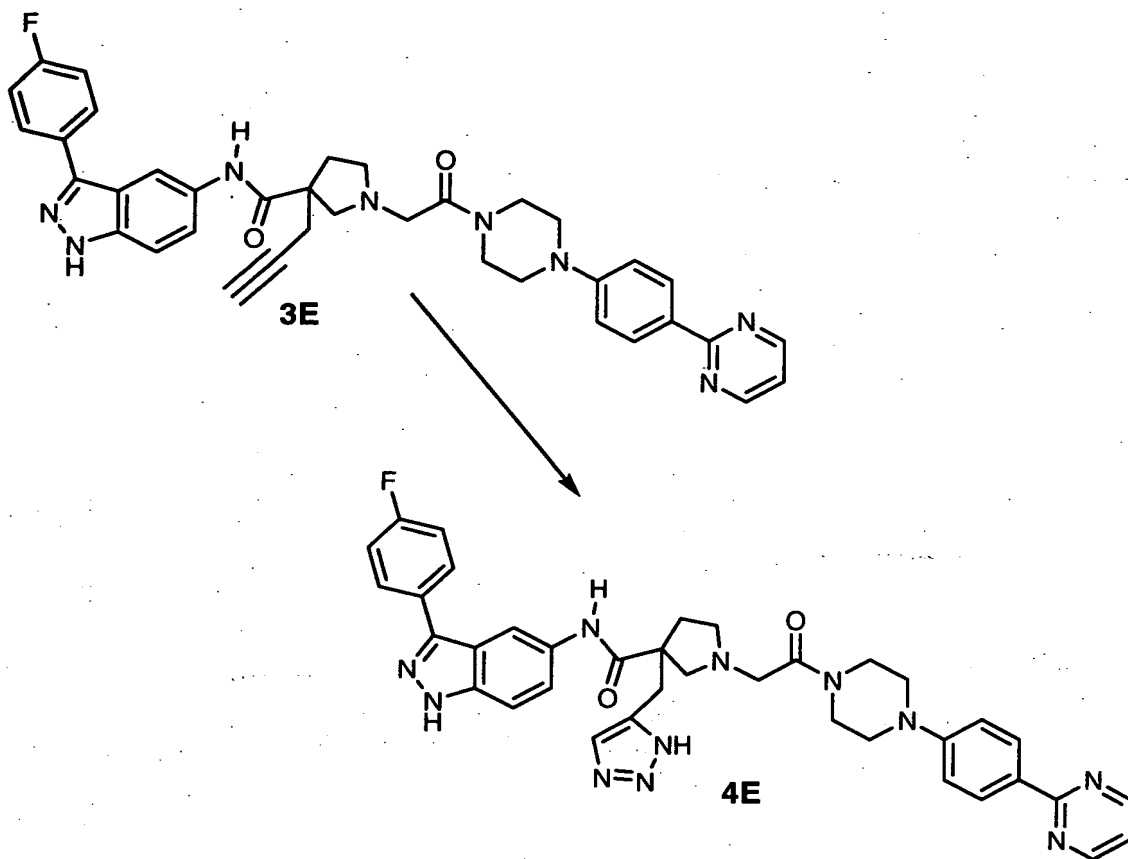
Preparação de 3-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 3-Prop-2-inil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico



- 5 3-Metil éster de 1-terc-butil éster de ácido pirrolidina-1.3-dicarboxílico 1 (6 mmols) foi dissolvido em THF (20 mL) e resfriado até -78 °C em um banho de acetona gelada seca. LDA (5 mL, 2,0 M, 10 mmols) foi em seguida adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante uma hora. Brometo de propargila (1,5 mL) foi adicionado puro. A reação foi
- 10 deixada aquecer para ta naturalmente e agitada durante 24 horas. Ela foi em seguida saciada bruscamente com solução de NH_4Cl saturada, extraída com acetato de etila 2 X 50 mL. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada. O bruto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando 4:1 de hexanos/acetato de etila para obter o composto do
- 15 título (0,65 g) como uma goma não totalmente branca. MS (267, $M+H$)

Preparação 10

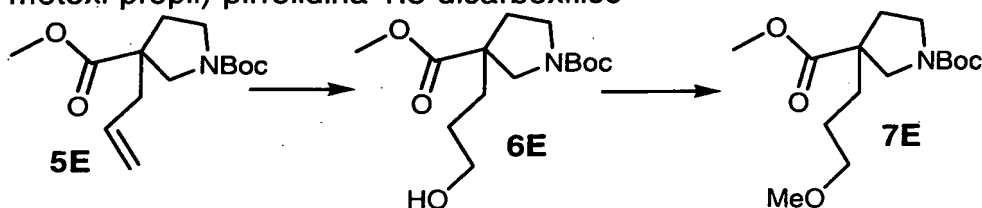
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-(3H-[1.2,3]triazol-4-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico.



5 [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-prop-2-inil-pirrolidina-3-carboxílico **3E** (0,085 g, 0,13 mmol) e CuI (1.3 mg) foram suspensos em 9:1 de DMF/MeOH (1 mL) sob Ar em um vaso selado. TMSN3 (23 mg, 0,2 mmol) foi em seguida adicionado. A mistura foi aquecida a 100°C durante a noite. Após resfriamento para ta, o resíduo bruto concentrado foi purificado por TLC preparativa em 10% de 2N-NH3/MeOH/CH2Cl2 para produzir **4E** como um sólido (36 mg). MS (686, M+H)

Preparação 11

10 Preparação de 3-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 3-(3-metóxi-propil)-pirrolidina-1.3-dicarboxílico



3-Metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 3-alil-pirrolidina-1.3-

dicarboxílico **5E** (538 mg, 2 mmols) foi dissolvido em THF (4 mL) e resfriado para 0°C. BH3 (3,8 mL, 1,0 M de solução de THF) foi adicionado gota a gota. Após agitação a 0°C durante 15 minutos, reação foi elevada para ta durante mais 15 minutos. 8 mL de 1:1 de EtOH/THF, 8 mL de tampão de PH7 e 8 mL de 30% de H2O2 foram em seguida adicionados sequencialmente. A mistura foi agitada em ta durante a noite e em seguida dividida entre acetato de etila (50 mL) e salmoura (30 mL). A camada orgânica foi secada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com 2:1 a 1:1 de hexanos/acetato de etila para obter **6E** (326 mg) como um óleo incolor. MS (310, M+Na).

3-Metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 3-(3-Hidróxi-propil)-pirrolidina-1.3-dicarboxílico **6E** (90 mg) foi dissolvido em uma mistura de THF/DMF (1,5 mL/0,5 mL) em ta. Mel (0,1 mL) foi adicionado seguido por NaH (40 mg, 40% de suspensão). Após 90 minutos, a reação foi saciada bruscamente com solução de NH4Cl saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada para produzir **7E** (96 mg) como um óleo incolor. MS (324, M+Na).

Preparação 12

Preparação de 3-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 3-fluór-pirrolidina-1.3-dicarboxílico

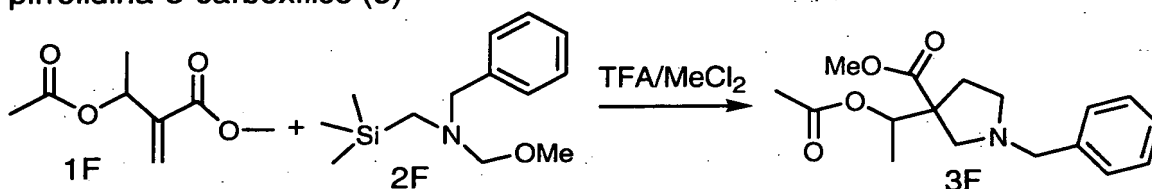


n-Butil lítio (2,5M/Hexanos, 3,83 ml; 9,575 mmols) adicionado gota a gota à solução de diisopropilamina (1.36 ml; 9,62 mmols) a -78°C. Solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos, em seguida resfriada para -78°C. Uma solução de 3-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido pirrolidina-1.3-dicarboxílico (2 g, 8,72 mmols) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota, aquecida para o -40°C durante uma hora, em seguida resfriada para -70°C. Uma solução de N-fluorobenzeno-sulfonimida (3,02 g, 9,57mmols) em THF (15 ml) foi adicionada gota a gota, agitada a -78°C durante uma hora, em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. Sólido precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc

(2x150 ml). Camada orgânica foi lavada com 1N de HCl (30 ml), salmoura (100 ml), secada (MgSO_4), filtrada e solvente evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel eluindo com 10% v/v de EtOAc/hexanos produzindo produto como óleo incolor (1.38 g:64% de produção). MS (ESMS, MH 249).

Preparação 13

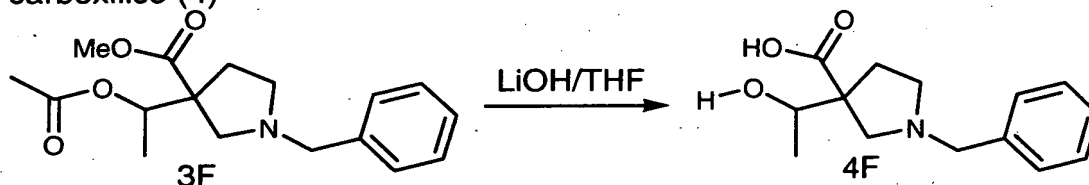
Preparação de metil éster de ácido 3-(1-acetóxi-etil)-1-benzil-pirrolidina-3-carboxílico (3)



Ácido trifluoroacético (0,5 g, 4,38 mmols) foi adicionado a uma solução de metil-3-acetóxi-2-metilenobutirato (5 g, 29,03 mmols) (1) e N-Metoximetil-N-trimetilsililmetilbenzilamina (6,89 g, 29,03 mmols) (2) em MeCl_2 (100 ml) a 0°C , em seguida agitado durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, e resíduo extraído com EtOAc (200 ml), NaHCO_3 (30 ml) e H_2O (100 ml). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e solvente evaporado produzindo um óleo que cromatografou-se em sílica-gel eluindo com 30% v/v de (EtOAc/hexanos) produzindo produto (3) como óleo incolor (7,53 g, 85% de produção). ESMS MH, 306 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$)

Preparação 14

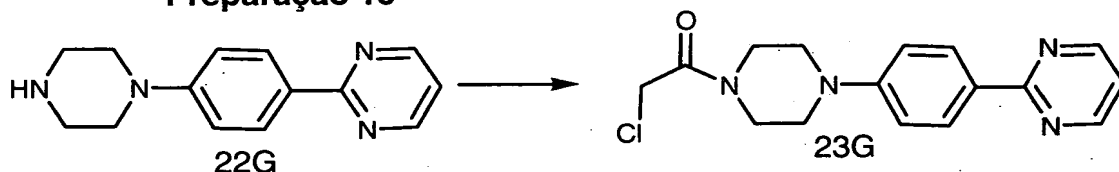
Preparação de Ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (4)



Hidróxido de lítio (0,6 g, 14,29 mmols) em H_2O (5 ml) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 3-(1-acetóxi-etil)-1-benzil-pirrolidina-3-carboxílico (3F) (2 g, 6,55 mmols) em THF:MeOH (5:1 v/v) (30 ml) a temperatura ambiente, em seguida refluxado durante uma hora. A so-

lução foi resfriada e o solvente evaporado produzindo o produto como o sal de lítio de 4F- (2,0 g, 100%) ESMS (MH, 250)

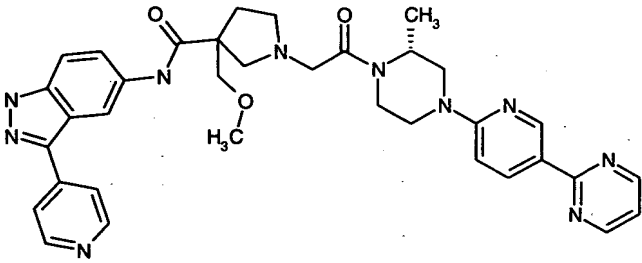
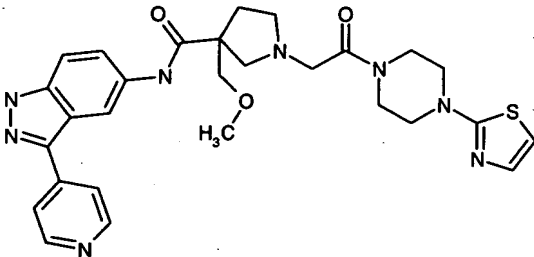
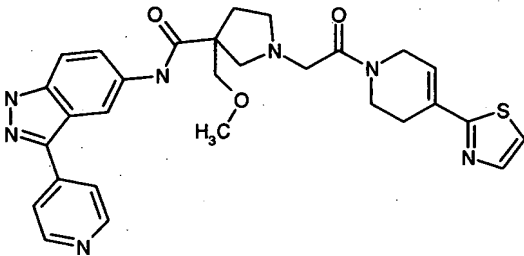
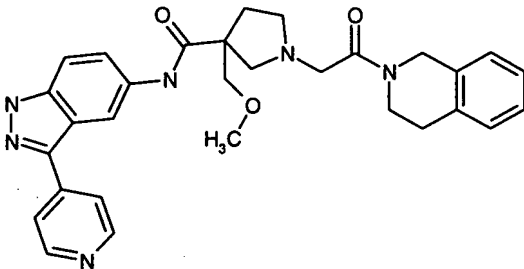
Preparação 15

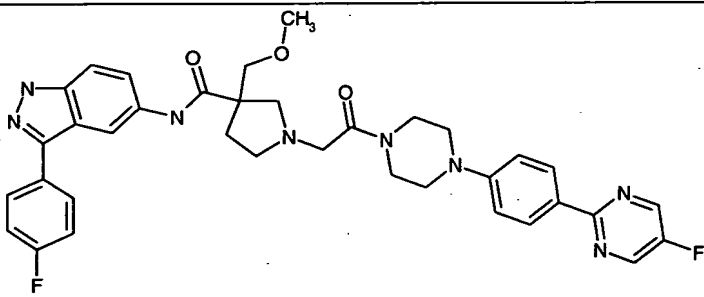
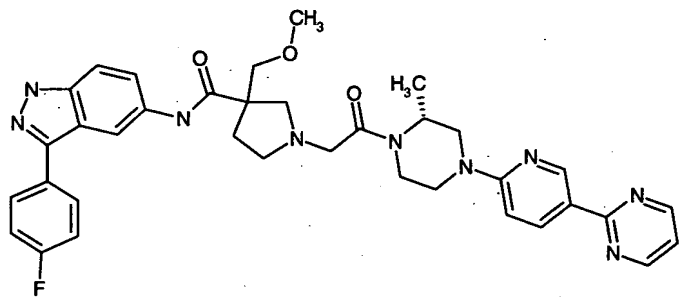
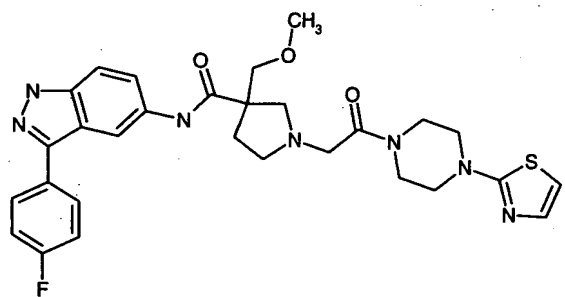
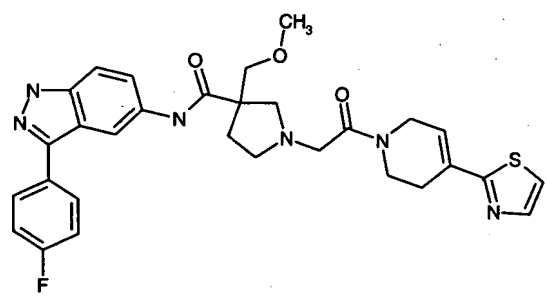


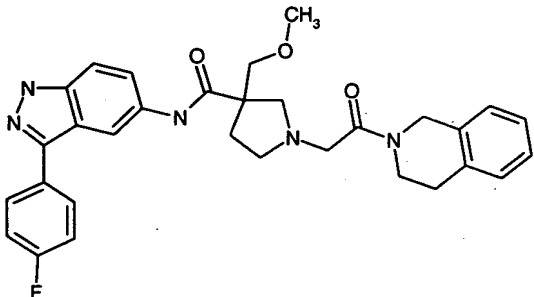
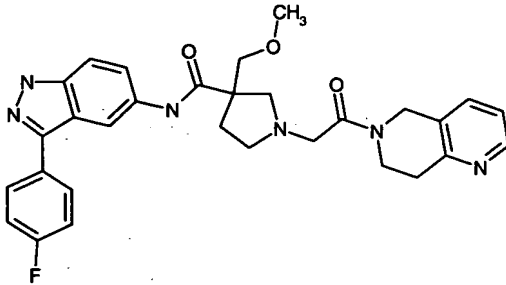
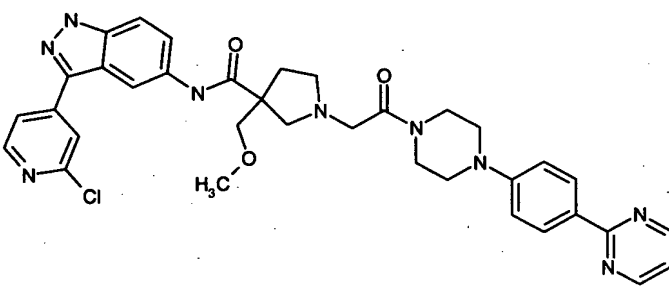
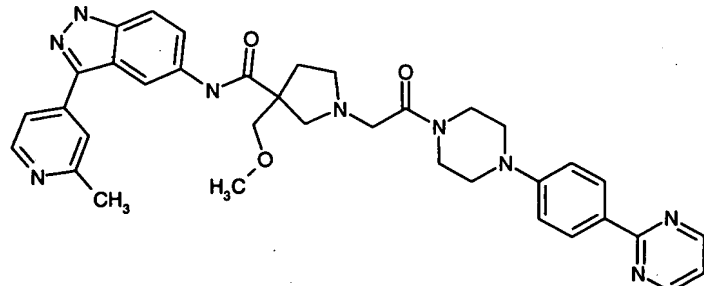
A uma solução de **22 g** (1,54 g, 6,24 mmols) e TEA (1,16 mL, 8,11 mmols) em CH_2Cl_2 (60 mL) resfriada em um banho de gelo foi adicionado cloreto de cloroacetila (0,6 mL, 7,49 mmols) gota a gota. O produto bruto foi agitado a 0°C durante 10 minutos. Ao produto bruto foi adicionado água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para produzir 2,06 g do produto bruto **23 g**. MS ($\text{M}+\text{H}^+$, 317,4)

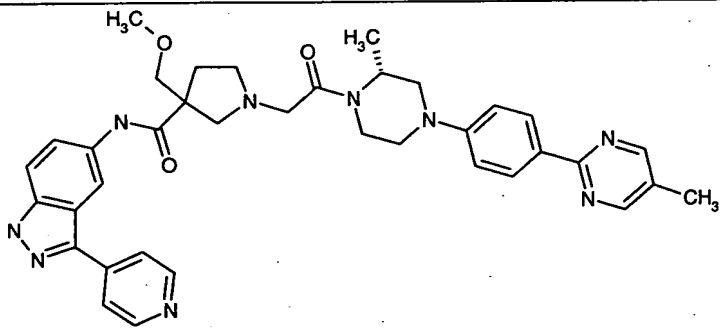
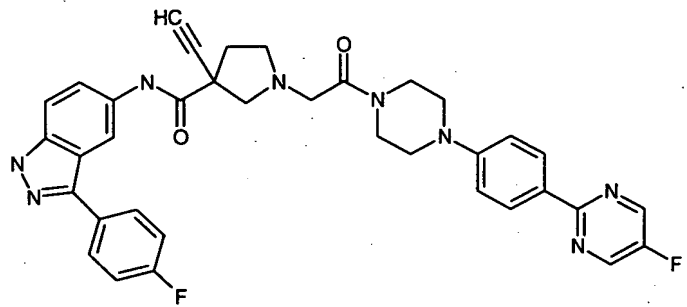
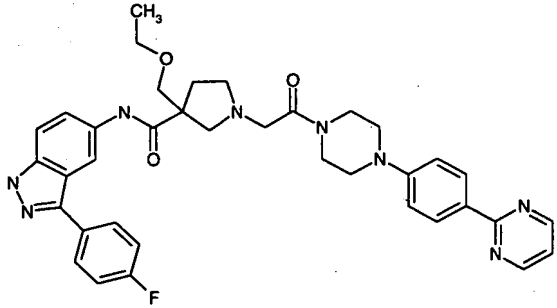
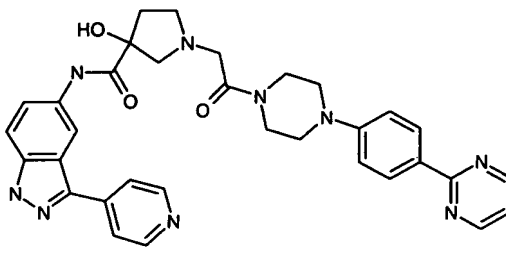
TABELA 16

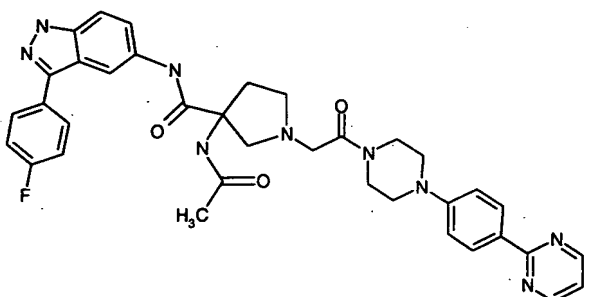
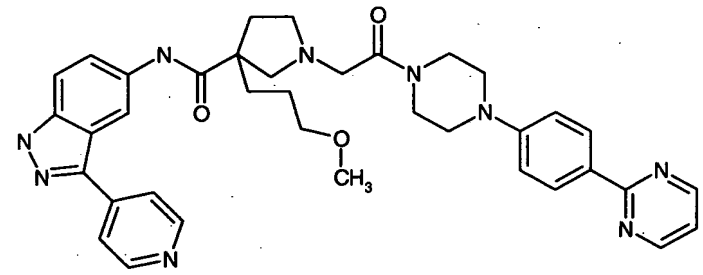
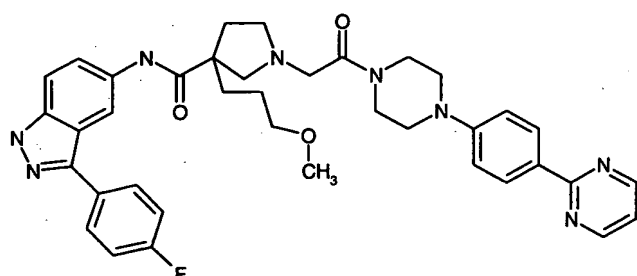
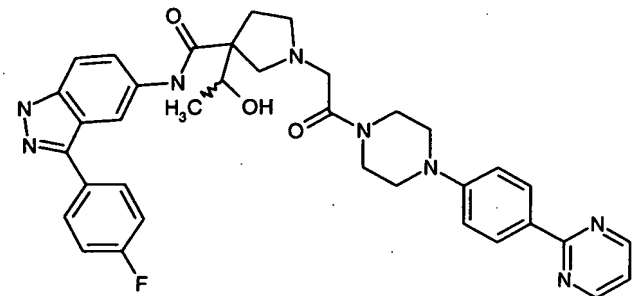
302	Espectrometria de massa (ESMS, MH): 650 Minutos em retenção: 3.07
303	Espectrometria de massa (ESMS, MH): 662 Minutos em retenção: 3.05
304	

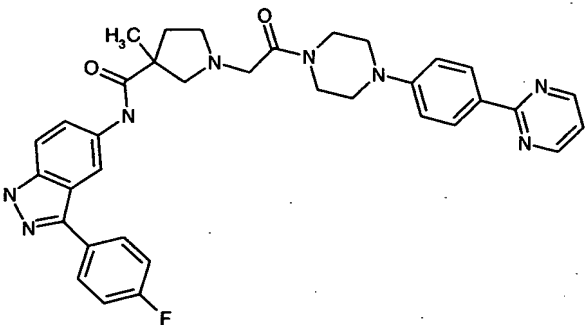
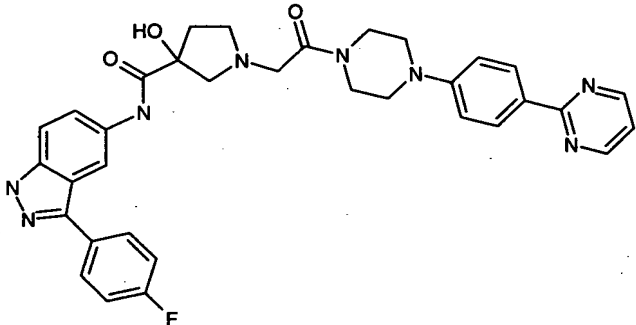
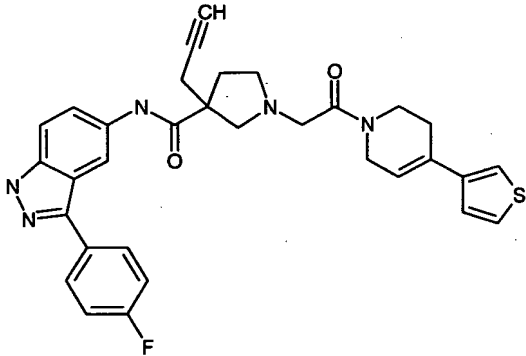
	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 647 Minutos em retenção: 2.23
305	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 561 Minutos em retenção: 1.86
306	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 5.58 Minutos em retenção: 2.37
307	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 525 Minutos em retenção: 2.68
308	

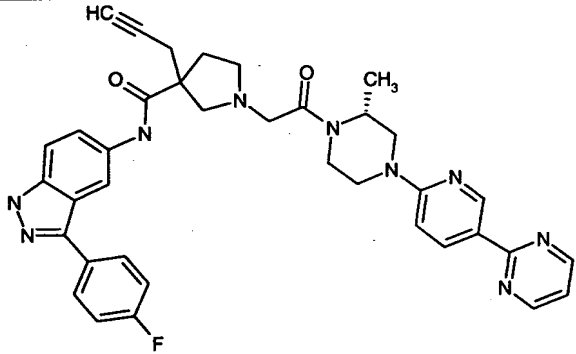
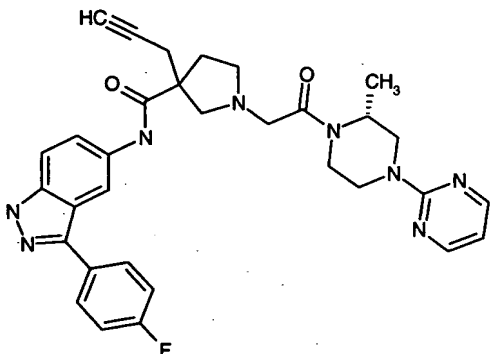
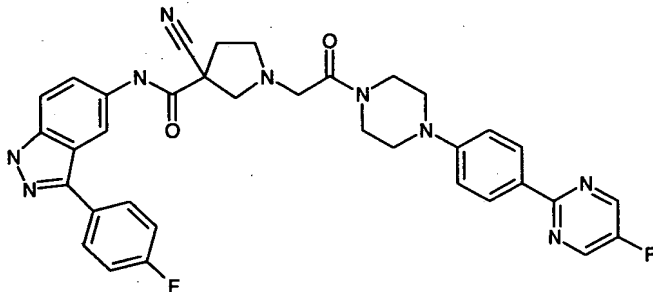
	 Chemical structure of compound 309: A central 1,4-dioxane-2,5-dione core. The left ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-yl group. The right ring is substituted with a 4-(4-(5-fluoropyridin-2-yl)phenyl)piperazine-1-carbonyl group.
309	 Chemical structure of compound 310: A central 1,4-dioxane-2,5-dione core. The left ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-yl group. The right ring is substituted with a 4-(4-(pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carbonyl group, with a methyl group (H₃C) attached to the piperazine ring.
310	 Chemical structure of compound 311: A central 1,4-dioxane-2,5-dione core. The left ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-yl group. The right ring is substituted with a 4-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)piperazine-1-carbonyl group.
311	 Chemical structure of compound 312: A central 1,4-dioxane-2,5-dione core. The left ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-yl group. The right ring is substituted with a 4-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)piperazine-1-carbonyl group.

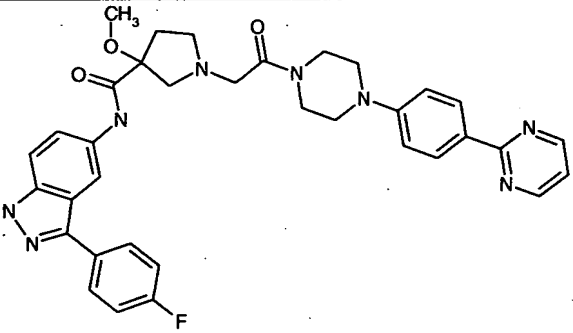
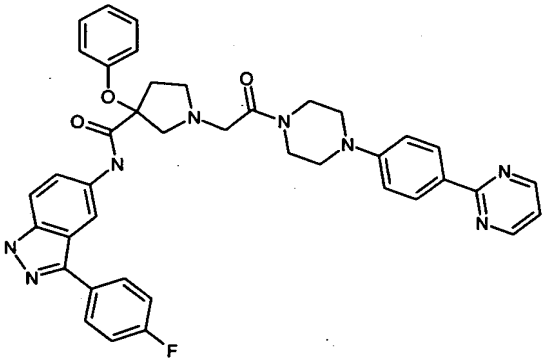
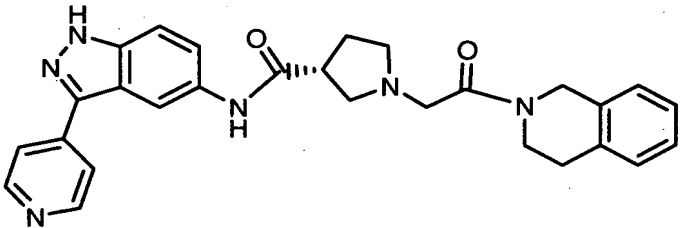
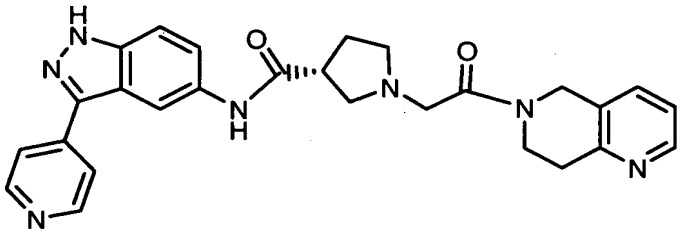
312	
313	
314	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 666 Minutos em retenção: 3.70
315	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 646 Minutos em retenção: 2.70
316	

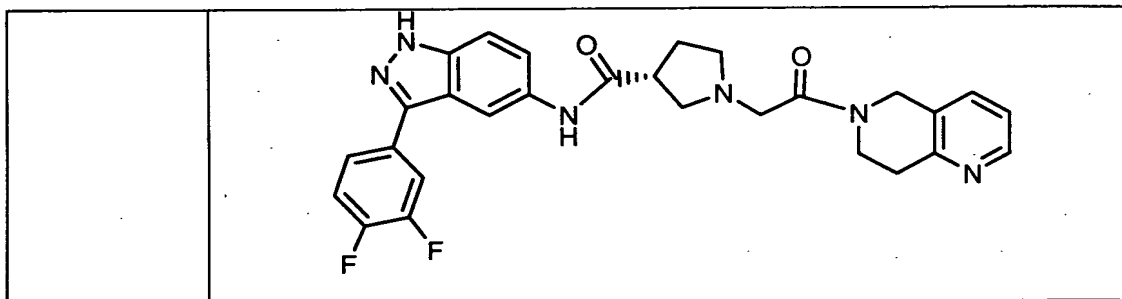
	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 660 Minutos em retenção: 2.48
317	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 647 Minutos em retenção: 2.98
318	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 663 Minutos em retenção: 2.79
319	

320	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 662 Minutos em retenção: 2.73
321	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 660 Minutos em retenção: 1.93
322	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 677 Minutos em retenção: 2.70
323	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 649 Minutos em retenção: 2.72

324	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 619 Minutos em retenção: 3.61
325	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 621 Minutos em retenção: 3.69
326	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 568 Minutos em retenção: 3.52
327	

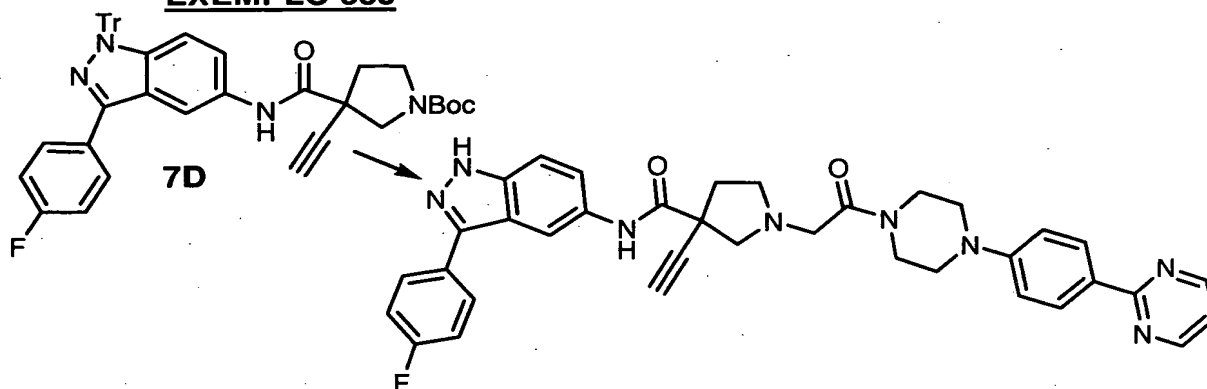
	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 658 Minutos em retenção: 2.68
328	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 581 Minutos em retenção: 2.95
329	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 648 Minutos em retenção: 3.18
330	

	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 635 Minutos em retenção: 3.82
331	
332	 Espectrometria de massa (ESMS, MH): 481 Minutos em retenção: 2.55
333	
334	



Espectrometria de Massa

Minutos em Tempo de Retenção

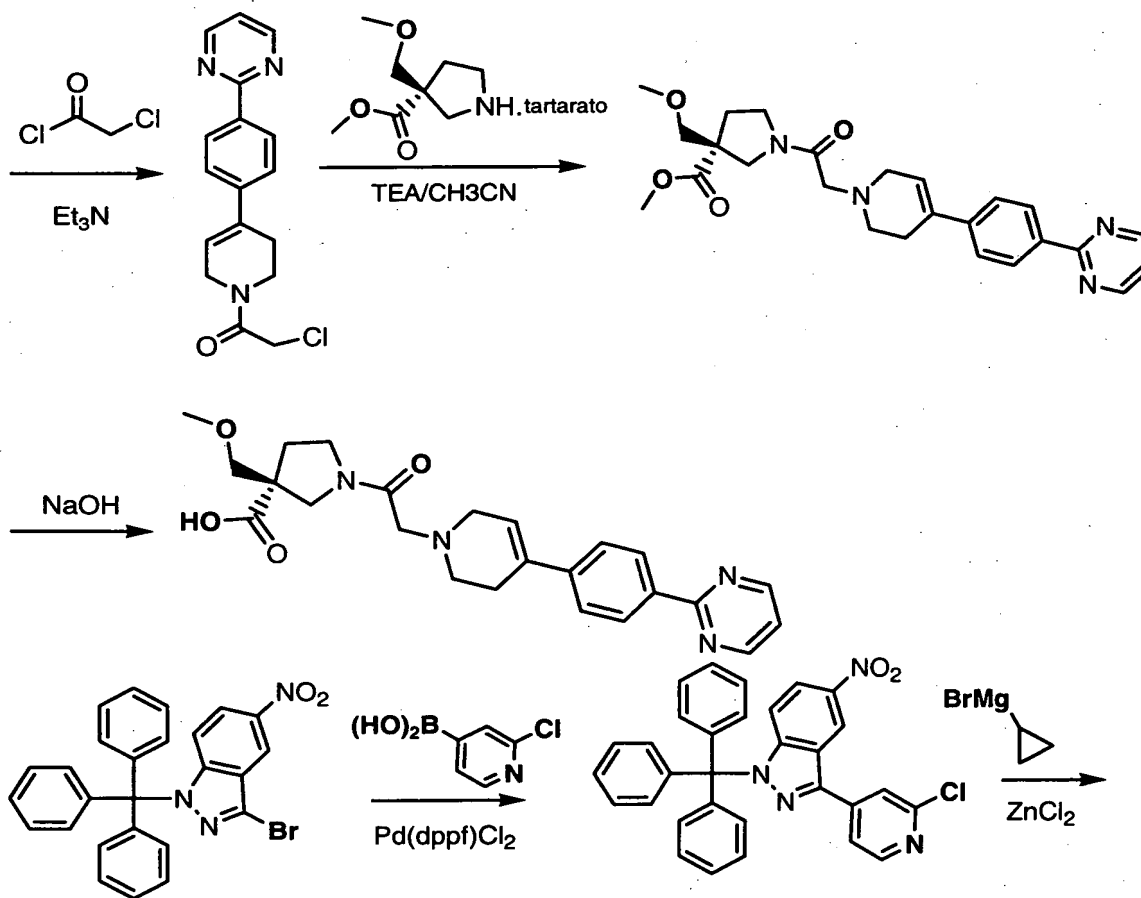
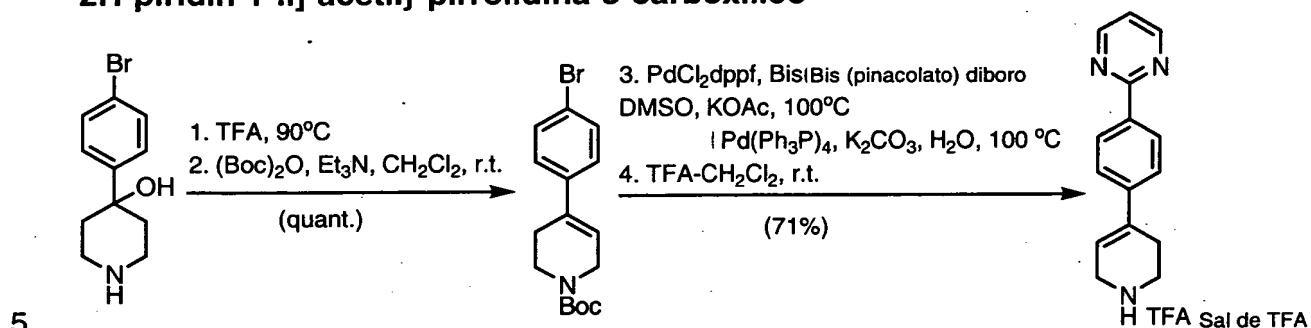
EXEMPLO 335

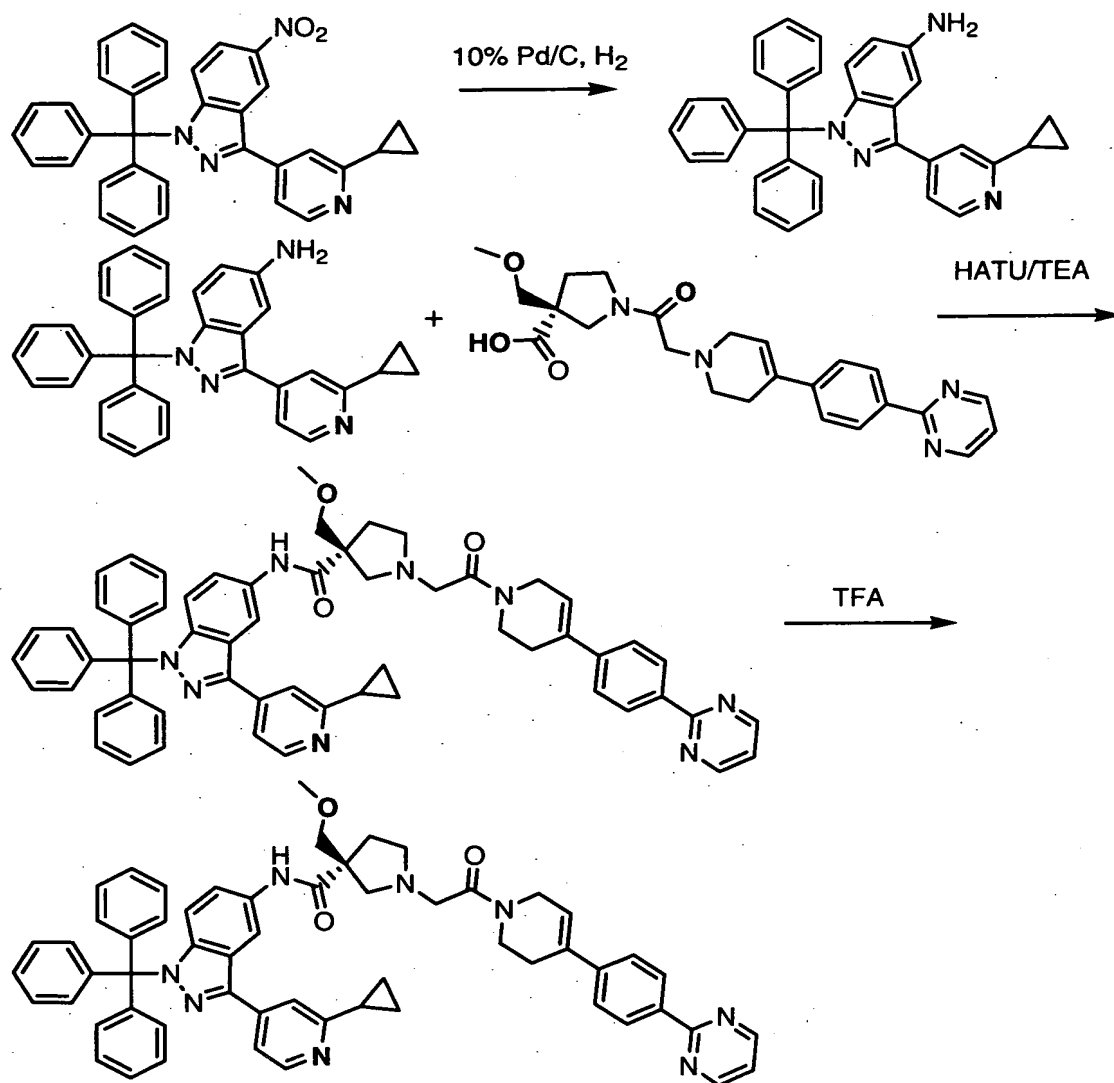
A uma solução de **7D** (Preparação de 5 nos Exemplos 260 a 334) (206 mg, 0,30 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado TFA (3 mL). O produto bruto foi agitado a temperatura ambiente durante duas horas. O produto bruto foi parcialmente concentrado a vácuo. O produto bruto foi interrompido bruscamente com MeOH (5 mL). O produto bruto foi concentrado a vácuo e azeotropado com tolueno 2X e secado a vácuo elevado antes de usar novamente. A esta amina bruta e TEA (0,3 mL, excessiva) em dioxano (2 mL) foi adicionado **23 g** do produto bruto (Preparação 15 nos Exemplos 260 a 334) (132 mgs, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. O produto bruto foi agitado a 80°C sob nitrogênio durante noite. O produto bruto foi interrompido bruscamente com água e diluído com EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 2X. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado através de placa preparatória empregando-se NH_3 a 2M em MeOH/ CH_2Cl_2 (5/95) para produzir 116 mg (62%) de

um sólido esbranquiçado. LC:MS ($M+H^+$, 647,4, tempo de retenção = 2,98 minutos)

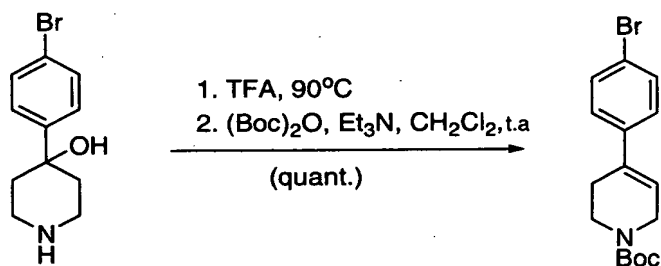
EXEMPLO 336

Preparação de [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidina-3-carboxílico





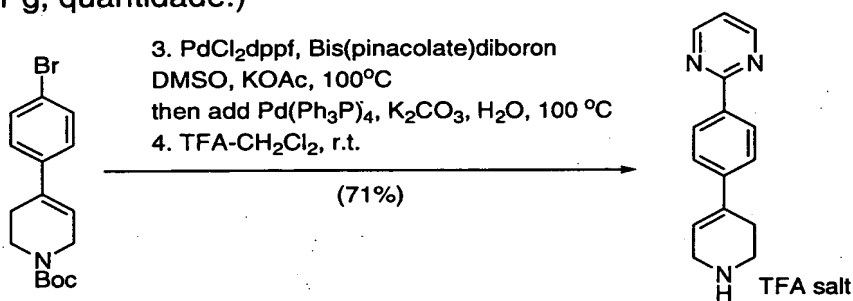
Procedimento para a Preparação de Sal de ácido trifluoroacético de 2-[4-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenil]-pirimidina



- Etapa 1:** 4-(4-Bromofenil)-4-piperidinol (68 g, 0,27 mol) foi adicionado em porções pequenas a uma solução de ácido trifluoroacético (205 ml) a temperatura ambiente e a mistura foi aquecida a 90 °C durante duas horas. Os solventes foram em seguida removidos a vácuo para produzir 4-(4-
- 5

bromofenil)-1,2,3,6-tetraidropiridina como um óleo amarelo claro. O óleo amarelo foi empregado nesta etapa sem purificação adicional.

Etapa 2: 4-(4-Bromofenil)-1,2,3,6-tetraidropiridina (produto bruto da etapa 1) foi agitado em diclorometano (500 ml) a temperatura ambiente. Trietilamina (148 ml, 1,06 mol) seguida por (Boc)₂O (87 g, 0,40 mol) foram adicionados. A suspensão foi dissolvida lentamente e a solução amarela foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi lavada com água (X2), secada (MgSO₄) e a cromatografia através de uma almofada curta de sílica. As frações com o produto Éster de terc-butila de ácido 4-(4-bromofenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico foram combinadas e os solventes foram removidos a vácuo para produzir um óleo amarelo claro que solidificou-se em repouso a temperatura ambiente para manter-se um sólido branco (91 g, quantidade.)



LEGENDAS DA FIGURA

Bis(pinacolato)diboro

em seguida adicionar

r.t. = temperatura ambiente

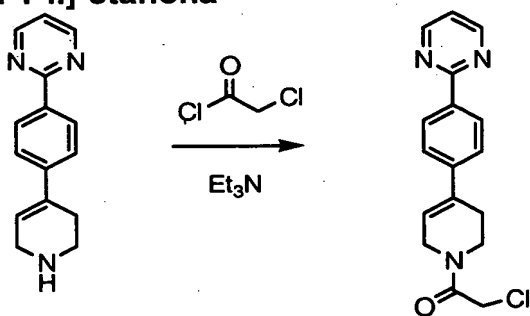
sal de TFA

Etapa 3: Éster de terc-butila de ácido 4-(4-bromofenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (19,5 g, 0,058 mol), bis(pinacolato)diboro (22,0 g, 0,086 mol), PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (4,74 g, 0,0058 mol), acetato de potássio (17,0 g, 0,17 mol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de dois gargalos de 1 litro, equipados com um condensador de refluxo. Sulfóxido de metila (400 ml) foi adicionado a mistura foi purgada com nitrogênio durante 20 minutos antes foi aquecida a 100 °C durante duas horas sob nitrogênio. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente. Carbonato de potássio (40 g, 0,29 mol), 2-bromopirimidina (11,0 g, 0,070 mol) e água (200 ml) foram adi-

cionados. A mistura foi novamente purgada com nitrogênio durante 20 minutos. Tetraistrifenilfosfina de Paládio (2,4 g, 0,0029 mol) foi adicionado e a mistura final foi agitada a 100 °C durante um adicional de 2 horas. Depois de ser resfriada a temperatura ambiente, acetato de etila e água foram adicionados. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celita. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (X2). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (X1). As camadas orgânicas combinadas foram agitadas com bastante carvão vegetal para produzir uma solução amarela. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celita e os solventes foram filtrados e removidos a vácuo para produzir éster de terc-butila de ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico como um óleo marrom-escuro.

Etapa 4: Éster de ter-butila de ácido 4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (produto bruto da etapa 3) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e ácido trifluoroacético (22 ml, 0,29 mol) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e os solventes foram removidos a vácuo. Éter de dietila foi adicionado e o sólido esbranquiçado foi formado. O sólido foi filtrado e lavado com éter de dietila para produzir um sal (14,4 g, 71%).

20 **Preparação de 2-Cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etanona**



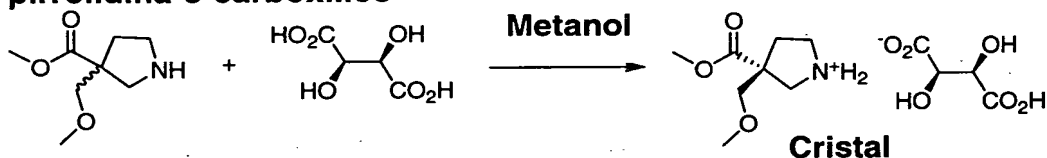
sal de TFA

Trifluoroacetato de 2-[4-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenil]-pirimidina (2,3 g, 9,7 mmols) foi dissolvido em 75 ml de diclorometano e 4,1 ml de trietilamina adicionados a 0°C. Cloroacetilcloreto (0,92 ml, 11,7 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos.

A mistura reacional foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado (80 ml), a camada orgânica separada, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada para obter 2,41 g de produto cristalino.

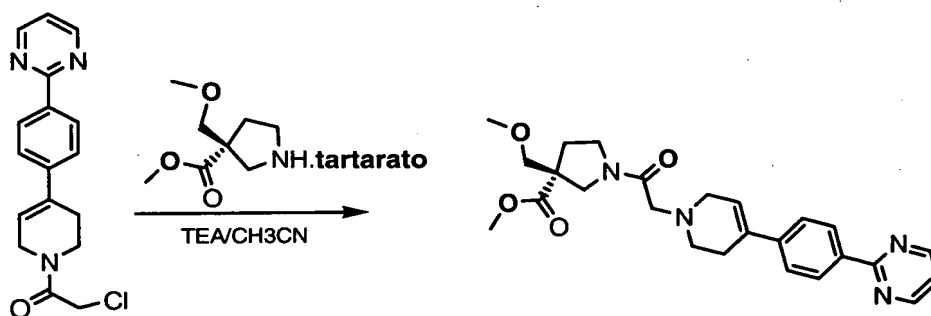
Resolução de sal quiral de éster de metila de ácido 3-metóxi-

5 pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de éster de metila de ácido 3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (6,1 g, 35,8 mmols) em metanol (50 mL) foi adicionado ácido L-tartárico (5,11 g, 34 mmols) e a mistura formada foi sonicada para assegurar dissolução do ácido tartárico. A solução foi deixada em re-
 10 pouso a temperatura ambiente e cristais começaram a formar-se depois de menos de 10 minutos. Depois de repousar a temperatura ambiente durante a noite, o cristal formado, foi filtrado, lavado com metanol frio e foi recrystalizado empregando-se 25 mL de metanol para produzir 2,2 g de material.

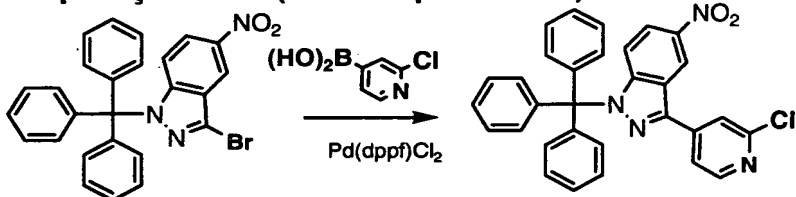
15 Preparação de éster de metila de ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidina-3-carboxílico



Sal de ácido tartárico de éster de metila de ácido 3-metoximetil-pirrolidina-3-carboxílico (1,54 g, 4,85 mmols) em 25 ml de acetonitrila foi adicionado 2-Cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etanona
 20 (2,2 g, 5,82 mmols), trietilamina (3,4 ml, 24,3 mmols) e a mistura reacional agitada a 80 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi evaporada, e extraída em diclorometano de água. Os extratos de diclorometano foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. A mistura foi cromatografada em síli-

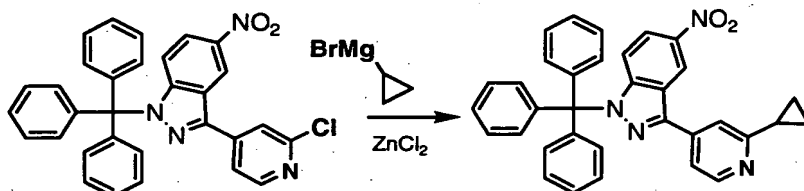
ca-gel empregando MeOH/diclorometano 2 a 3% para obter 1,5 g do composto do título.

Preparação de 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol



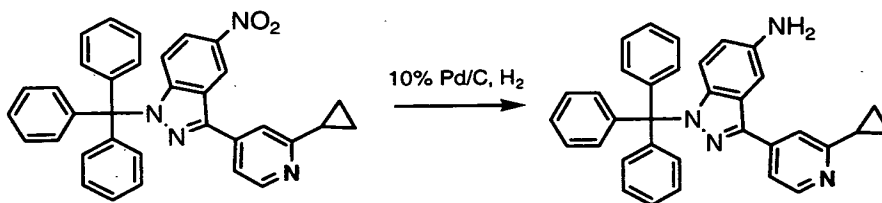
3-Bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (24,3 g, 50 mmols) foi agitado e
 5 desgaseificado sob nitrogênio em dioxano/água (150/60 ml). Ácido piridina-
 2-cloro-4-borônico (8,7 g, 55 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (4,1 g, 5 mmols) e K₃PO₄
 (26,5 g, 125 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a
 80°C durante 18 horas. A mistura reacional foi evaporada até secura, dissol-
 vida em diclorometano, filtrada através de um tampão de sílica-gel e lavada
 10 com etilacetato/hexanos a 20% para obter 22 g do produto do título.

Preparação de 3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol



A um tubo sob nitrogênio foi adicionado 36,2 ml ZnCl₂ (0,5 M
 em THF, 18,02 mmols) seguido por brometo de ciclopropilmagnésio (34 ml
 15 de 0,5 M em solução de THF, 16 mmols). A mistura resultante foi agitada
 durante 20 minutos a temperatura ambiente. NMP (23 ml) foi adicionado,
 agitado durante 5 minutos seguidos por 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-
 1H-indazol (5,5 g, 10,6 mmols) e Pd[P(tBu)₃]₂ (0,108 g, 0,22 mmol). O tubo
 foi lacrado sob nitrogênio e agitado a 100°C durante 18 horas. A mistura re-
 20 acional foi em seguida resfriada e evaporada até a secura. A cromatografia
 de sílica-gel empregando etilacetato/hexanos a 5 a 20% produz 2,1 g do
 produto do título.

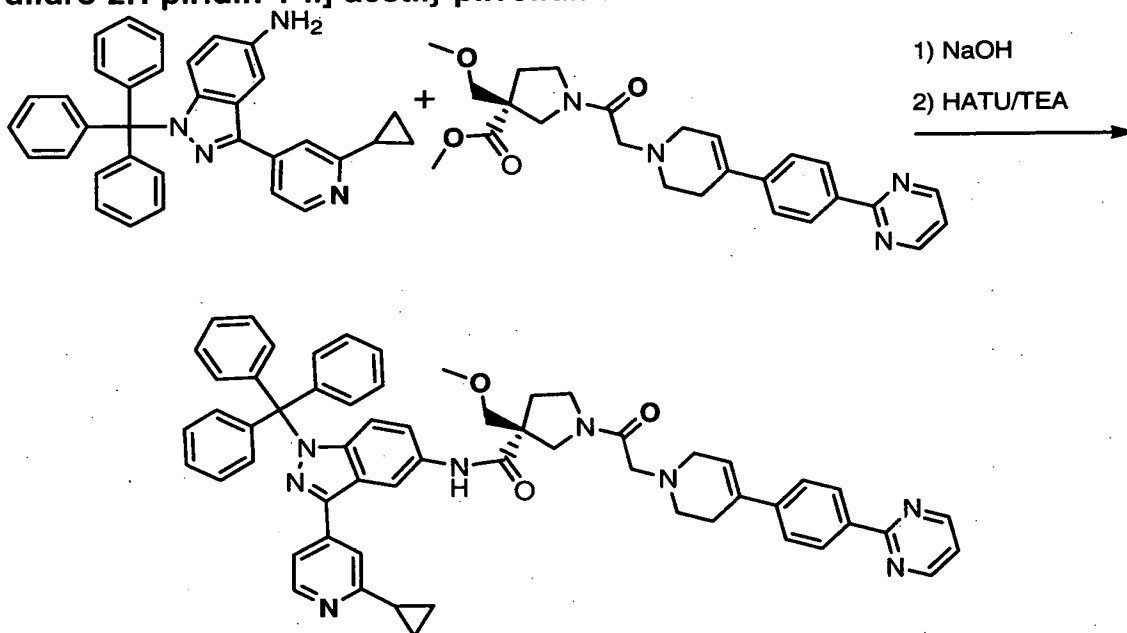
Preparação de 3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina



3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-5-nitro-1-trítit-1H-indazol (2 gm) foi dissolvido em 20 ml de 50% de metanol/tolueno e hidrogenado por balão durante 18 horas na presença de 0,4 gm de 50% em peso Pd/C a 10%. A mistura reacional foi filtrada e evaporada para produzir o produto do título.

5

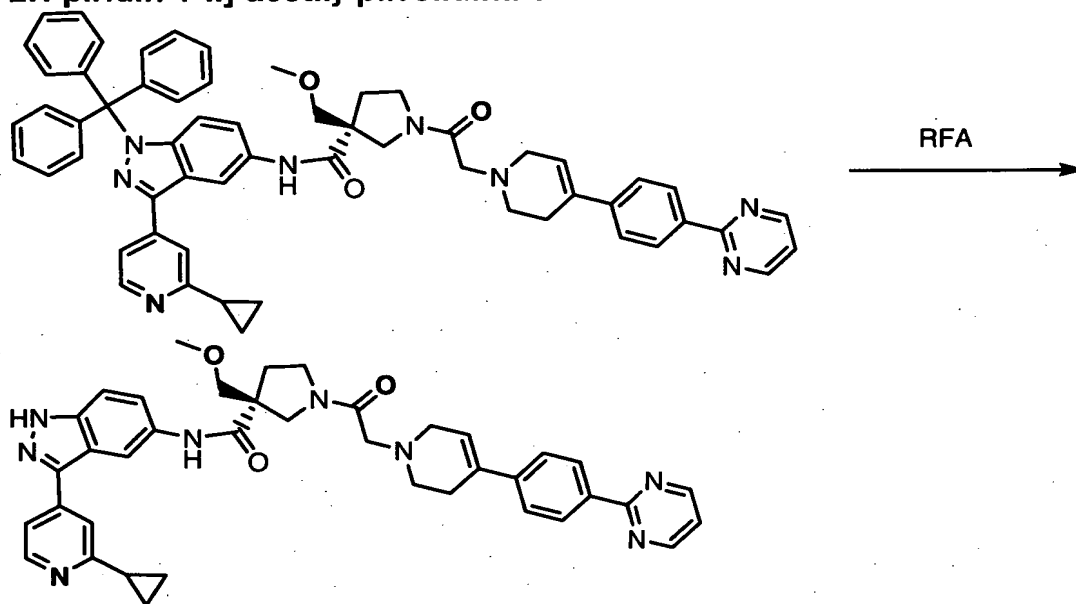
Preparação de [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-trítit-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidina-3-carboxílico



Éster de metila de ácido 3-Metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidina-3-carboxílico (500 mg, 1,11 mmol) foi adicionado a uma solução de 10 ml de 50% de metanol/diclorometano. 5 mL de NaOH a 1N foram adicionados e a mistura reacional agitada durante 18 horas. 5,5 ml de HCl a 1N foram adicionados e a mistura reacional, evaporada até secar. À mistura reacional bruta foi adicionado 3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-1-trítit-1H-indazol-5-ilamina (601 mg, 1.22 mmol), HATU (464 mg, 6,66 mmols), trietilamina (0,93 ml, 6,66 mmols) e 10 ml de 50% N,N-dimetilformamida/diclorometano. A mistura reacional foi

agitada durante 18 horas, seguida por lavagem com salmoura e extraída com etilacetato 3X. Após a evaporação das camadas orgânicas, a mistura reacional bruta foi cromatografada em sílica-gel empregando-se 1 a 3% de NH_3 /metanol/diclorometano a 2N como o eluente para obter 570 mg do produto do título.

Preparação de [3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidina-3-carboxílico



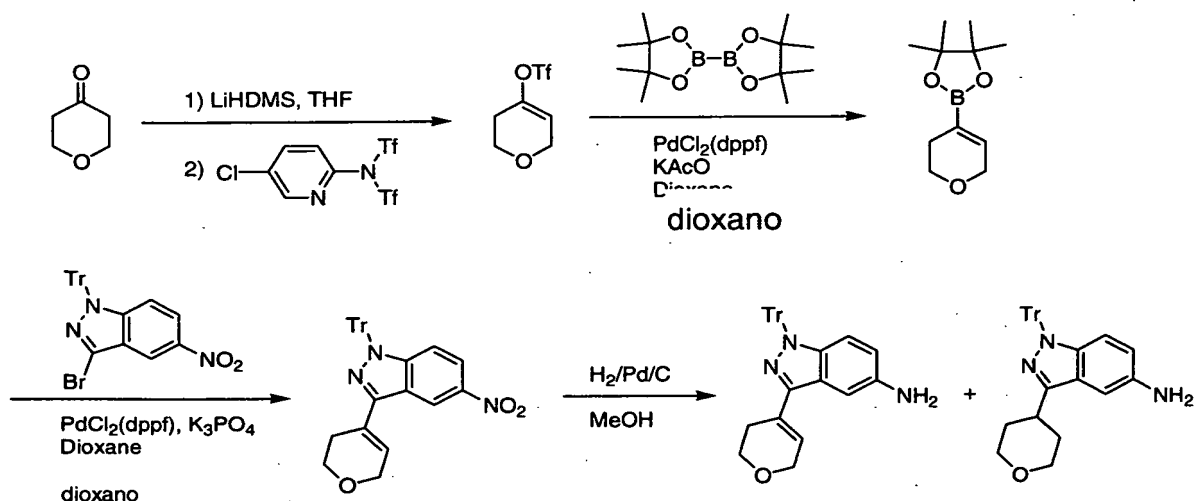
10

[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-acetil}-pirrolidina-3-carboxílico (570 mg, 0,63 mmol) foi dissolvido em 4 ml de ácido trifluoroacético (TFA), 10 ml de diclorometano e 2 ml de água e a mistura reacional foi agitada durante 18 horas. A mistura reacional foi evaporada e cromatografada em sílica-gel empregando 3 a 5% de NH_3 a 2N/metanol/diclorometano para obter 444 mg do produto do título. MS ($M+1$) = 669. Tempo de retenção (minutos) 2,67.

20

Esquema 13

Preparação de 3-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina e 3-(Tetraidro-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina



Etapa 1: Preparação de éster de 3,6-diidro-2H-piran-4-ila de ácido trifluoro-metanossulfônico

- 5 A uma solução de 4-tetraidropiranona (2 g, 0,02 mol) em THF (10 mL) a -78 °C, LiHMDS (1 M, 11 ml) foi adicionado gota a gota através de uma seringa. A solução formada foi em seguida agitada a -78°C durante cerca de 1 hora. A reação foi brevemente aquecida até a temperatura ambiente e foi resfriada novamente para -78 °C. Em seguida 2-[N, N-
- 10 bis(trifluorometilsulfonil)amino]-5-cloropirina (7,85 g, 0,02 mol) foi adicionado em quatro porções. A mistura reacional resultante foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado empregando-se cromatografia (eluído com DCM/Hexano = 80/20) para produzir o produto como um óleo incolor (3
- 15 g).

Etapa 2: Preparação de 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1.3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-pirano

- Um frasco de fundo redondo de 250 mL contendo éster 3, 6-diidro-2H-piran-4-il de ácido trifluoro-metanossulfônico (2,7 g, 11,6 mmols),
- 20 PdCl₂(dppf) (440 mg, 0,6 mmol) e acetato de potássio (3 g, 36 mmols) em dioxano (20 mL) foi estimulado com Ar três vezes. A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante a noite. Depois que a reação foi resfriada a temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna acondicionada com celita e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado

empregando cromatografia de coluna (hexano a 10% em diclorometano) e o produto foi obtido como um sólido branco (2 g, 81% produção).

Etapa 3: Preparação de 3-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol

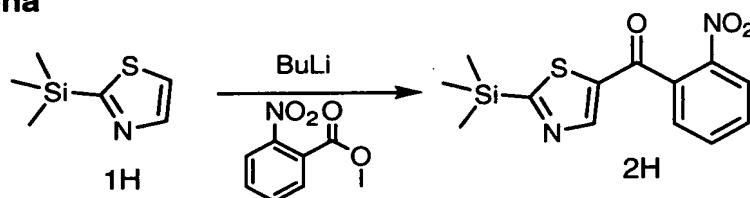
5 Uma mistura contendo 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1.3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piran (0,8 g, 3,8 mmols), 3-Bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (2 g, 4,0 mmols), PdCl₂(dppf) (150 mg, 0,2 mmol) e fosfato de potássio (2,6 g, 12 mmols) em dioxano (10 mL) foi estimulado com Ar e foi aquecido a 80°C durante a noite sob Ar. LC-MS indicou a conclusão da reação e a mis-
10 tura foi filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado e foi purificado sobre uma coluna (hexano a 10% em diclorometano) para produzir 1.2 g do produto (64% de produção).

Etapa 4: Preparação de 3-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina e 3-(Tetraidro-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina

15 A uma solução de 3-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (100 mg, 0,2 mmol) em metanol foi adicionado e Pd/C (10%, 20 mg). A mistura reacional foi evacuada a vácuo e o gás de hidrogênio foi introduzi-
do. Depois de repetida três vezes a reação foi mantida sob atmosfera de hidrogênio durante a noite a temperatura ambiente. LCMS MH mostrou que
20 o material de partida foi consumido completamente e ambos 3-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina e 3-(tetraidro-piran-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina foram obtidos. Os dois produtos foram separados empregando-se HPLC preparatória para produzir ambos os produtos em 60% e 40% de produção respectivamente.

25 **Preparação 16**

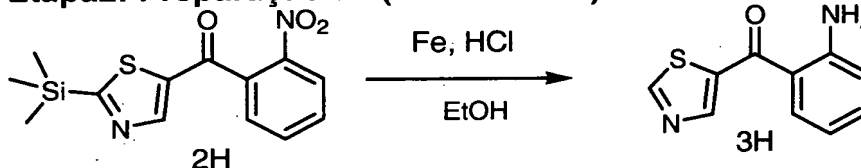
Etapa1: Preparação de (2-Nitrofenil)-(2-trimetilsilaniltiazol-5-il)metanona



A uma solução de 2-trimetilsililtiazol (2,0 g, 12,7 mmols) em THF a -78°C foi adicionado BuLi (5,08 mL, 2,5 M, 12,7 mmols). A reação foi agi-

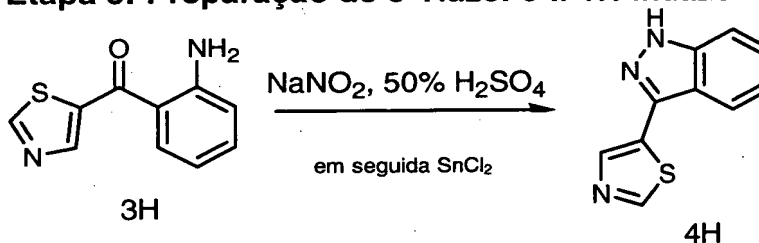
tada a -78°C durante 0,5 hora e 2-nitrobenzoato de metila (2,69 mL, 19,1 mmols) foi adicionado. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia de coluna para produzir **2H** (680 mg).

Etapa2: Preparação de (2-Aminofenil)-tiazol-5-il-metanona



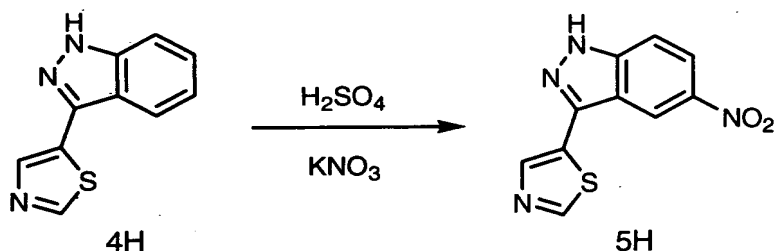
A uma solução de **2H** (631 mg, 2,72 mmols) em etanol/ H_2O (12 mL /0,5) foi adicionado ferro (1,5 g, 27,2 mmols), e em seguida HCl concentrado (0,5 mL). A reação foi aquecida a refluxo durante 2,5 horas e filtrada. O filtrado foi neutralizado com NaOH a 1,0 N (5 mL) e extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia de coluna para produzir **3H** (280 mg)

Etapa 3: Preparação de 3-Tiazol-5-il-1H-indazol



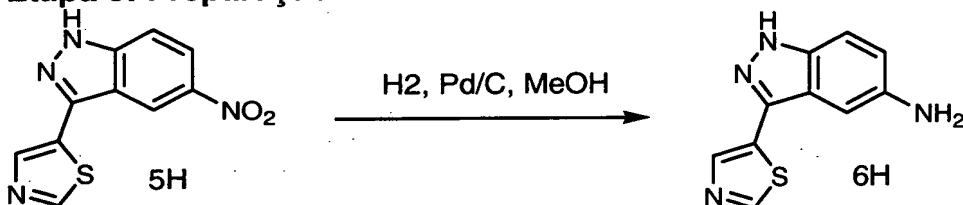
A uma solução de **3H** (241 mg, 0,103 mmol) em 3 mL de 50% de ácido sulfúrico a 0°C foi adicionado nitrito de sódio (97,4 mg, 0,125 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante uma hora e a temperatura ambiente durante 5 minutos e resfriada para 0°C . A esta foi adicionado SnCl_2 (673 mg, 0,310 mmol) e agitada a 0°C durante uma hora. A suspensão foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com solução de NaOH a 1 N, secada sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia de coluna para produzir **4H** (149 mg)

Etapa 4: Preparação de 5-Nitro-3-tiazol-5-il-1H-indazol



A uma solução de **4H** (149 mg, 0,74 mmol) em 2 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C foi adicionado nitrato de potássio (82,3 mg, 0,81 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas e despejada em água gelada. O sólido amarelo foi coletado através de filtração e secado a vácuo para produzir **5H** (98 mg).

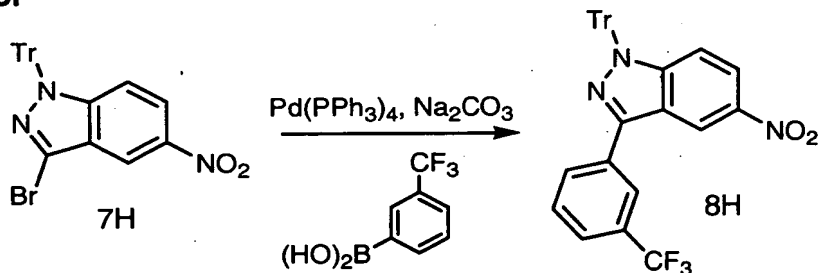
Etapa 5: Preparação de 3-Tiazol-5-il-1H-indazol-5-ilamina



Uma suspensão de **5H** (98 mg, 0,39 mmol) e quantidade catalítica de Pd sobre carbono (5%) em metanol foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite e filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado para fornecer **6H** (62 mg).

Preparação 17

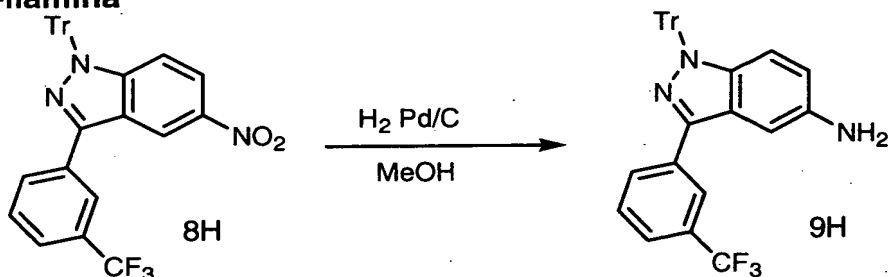
Etapa 1: Preparação de 3-(3-Trifluorometilfenil)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol



Uma suspensão de **7H** (200 mg, 0,413 mmol), ácido 3-trifluorometilfenilborônico (94 mg, 0,498 mmol), Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0,041 mmol) e carbonato de sódio a 2 M (0,45 mL) em 3 mL de dioxano/EtOH/H₂O (7/3/2) foi aquecido a 150°C durante 10 minutos usando microondas. A reação foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia de

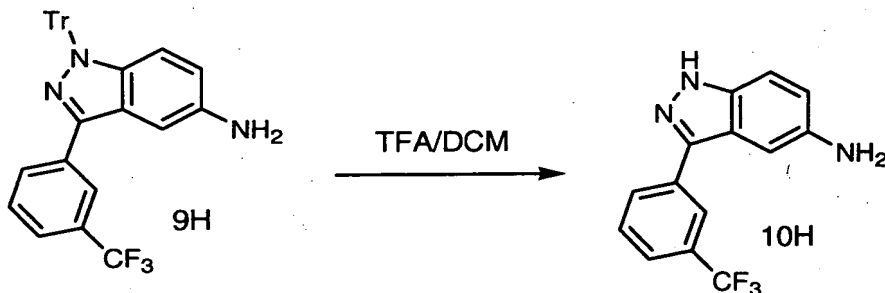
coluna para produzir **8H** (189 mg)

Etapa 2: Preparação de 3-(3-Trifluorometil-fenil)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina



Uma suspensão de **8H** (189 mg, 0,350 mmol) e quantidade catalítica de Pd sobre carbono (5%) em metanol foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante a noite e filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado para fornecer **9H** (139 mg)

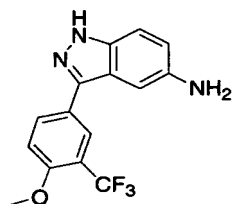
Etapa 3: Preparação de 3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina



Uma solução de **9H** (139 mg, 0,268 mmol) em 2 mL de TFA/DCM (1/1) foi agitado a temperatura ambiente durante uma hora e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna para produzir **10H** (61,7 mg)

Preparação 18

Preparação de 3-(4-Metóxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina

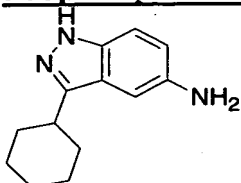


3-(4-Metóxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-ilamina foi preparado empregando-se essencialmente o mesmo esquema para a preparação

de **10H**. O ácido borônico para a primeira etapa foi ácido 4-metóxi-3-trifluorometilfenilborônico.

Preparação 19

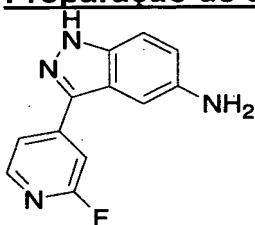
Preparação de 3-Cicloexil-1H-indazol-5-ilamina



- 5 3-Cicloexil-1H-indazol-5-ilamina foi preparado empregando-se essencialmente o mesmo esquema para a preparação de **10H**. O ácido borônico para a primeira etapa foi ácido 1-cicloexeno-borônico.

Preparação 20

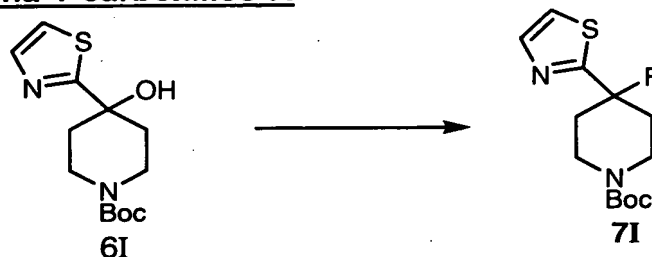
Preparação de 3-(2-flúor-piridin-4-il)-1H-indazol-5-ilamina



- 10 3-(2-flúor-piridin-4-il)-1H-indazol-5-ilamina foi preparado empregando-se essencialmente o mesmo esquema para a preparação de **10H**. O ácido borônico para a primeira etapa foi éster de pinacol de ácido 3-flúor-4-piridinaborônico.

Preparação 21

- 15 Preparação de éster de terc-butila de ácido 4-flúor-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico **7I**



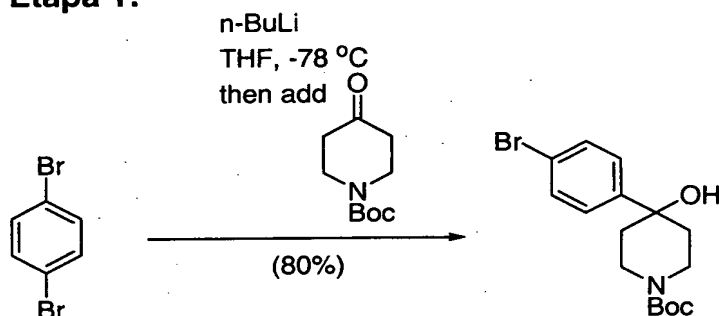
- 20 Éster de terc-butila de ácido 4-Hidróxi-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico **6I** (500 mg, 1,76 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL) e resfriado a 0°C. DAST (0,46 mL, 3,52 mmols) foi em seguida adicionado. A mistura foi agitada a 0°C durante uma hora e em seguida interrompida brusca-

mente com NaHCO_3 saturado. A camada orgânica separada foi secada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado com coluna de sílica-gel (eluição com acetato de etila a 12,5% em hexanos) para produzir um sólido esbranquiçado (443 mg) como o composto do título.

5

Preparação 21A

Etapa 1:

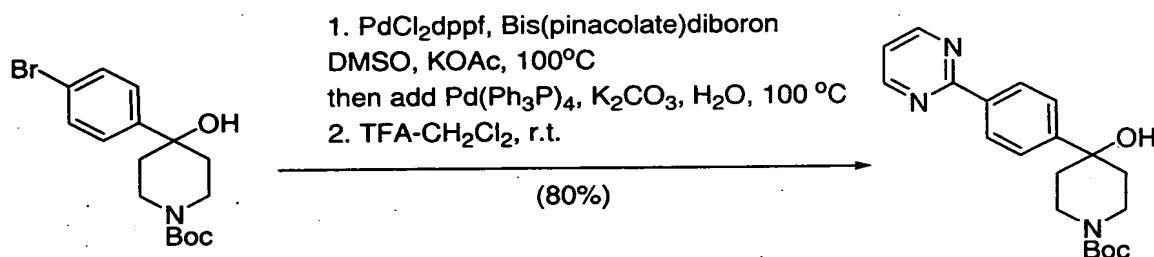


LEGENDA DA FIGURA

em seguida adicionar

A uma solução de 1,4-dibromobenzeno (1,0 g, 4,24 mmols) em tetraidrofurano (10 ml) a -78°C sob nitrogênio, uma solução de lítio de n-butila (1,7 ml, 4,24 mmol, 1,6M em hexano) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada aquecer de -78°C para -20°C em 1 hora. Uma solução de piperidona (703 mg, 3,53 mmols) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada a -78°C e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante uma hora. A solução de cloreto de amônio saturada foi adicionada e a mistura foi deixada aquecer a temperatura ambiente. Água e acetato de etila foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (X2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e filtradas. Os solventes foram removidos a vácuo e a cromatografia de coluna [acetato de etila-hexano, 5:1 (v/v)] produziu éster de terc-butila de ácido 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (1,0 g, 80%) como óleo incolor.

Etapa 2:

**LEGENDA DA FIGURA:**

Bis(pinacolato)diboro

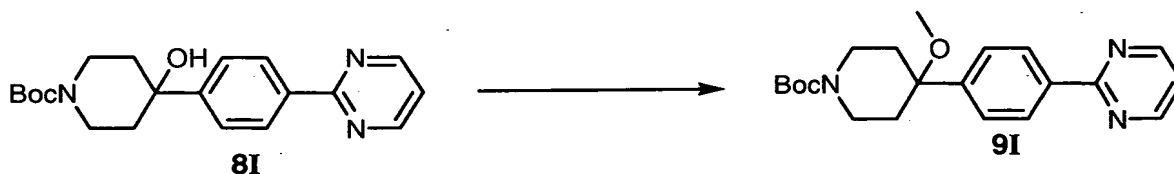
em seguida adicionar

r.t. = temperatura ambiente

- 5 Éster de terc-butila de ácido 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (800 mg, 2,25 mmols), bis(pinacolato)diboro (856 mg, 3,37 mmols), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. CH_2Cl_2 (184 mg, 0,23 mmol), acetato de potássio (660 mg, 6,74 mmols) foram sobrecarregados em um tubo lacrado. Sulfóxido de metila (20 ml) foi adicionado e a mistura foi purgada com nitrogênio durante
- 10 20 minutos antes que ela fosse reauecida a 100°C durante duas horas sob nitrogênio. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. Carbonato de potássio (1,55, 11.2 mmols), 2-bromopirimidina (429 mg, 2,70 mmols) e água (10 ml) foram adicionados. A mistura foi purgada novamente com nitrogênio durante 20 minutos. Tetracistrifenilfosfina de Paládio (260 mg, 0,23
- 15 mmol) foi adicionado e a mistura final foi agitada a 100°C durante um adicional de 2 horas. Após ser resfriada a temperatura ambiente, acetato de etila e água foram adicionados. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celita. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (X2). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato
- 20 de etila (X1). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e filtradas. Os solventes foram removidos a vácuo e a cromatografia de coluna [acetato de etila-hexano, 1:1 (v/v)] produziu éster de terc-butila de ácido 4-hidróxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)-piperidina-1-carboxílico (639 mg, 80%) como óleo incolor.

25 **Preparação 22**

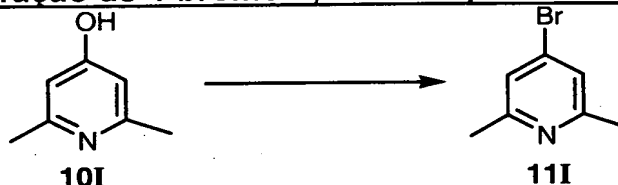
Preparação de éster de terc-butila de ácido 4-metóxi-4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperidina-1-carboxílico 9l



Éster de terc-butila de ácido 4-Hidróxi-4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperidina-1-carboxílico **8I** (138 mg, 0,39 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL) e resfriado para 0 °C. MeI (0,1 mL) foi adicionado seguido por adição de NaH (26 mg, suspensão em óleo mineral a 60%). Depois de 30 minutos a 0°C a reação foi interrompida bruscamente com NH₄Cl saturada e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado com placas de TLC preparatórias (desenvolvendo com acetato de etila /hexanos a 50%) para produzir um filme incolor (80 mg) como o composto do título.

Preparação 23

Preparação de 4-bromo-2,6-dimetil-piridina **11I**

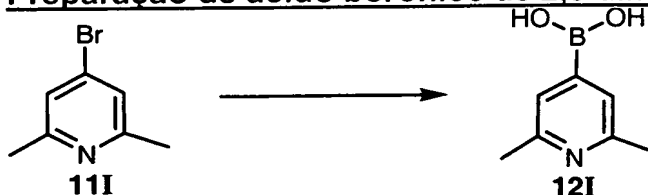


2,6-Dimetil-piridin-4-ol **10I** (6,16 g, 50 mmols), PBr₅ (11,9 g, 27,65 mmols) e POBr₃ (2,5 mL, 24,6 mmols) foram combinados e CHCl₃ (2,5 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida a 100 °C durante 5 horas e em seguida resfriada em um banho de gelo. KOH sólido foi adicionado até que o pH atingisse 7 a 8 seguido por extração com Et₂O (3x75 mL). A camada de éter combinada foi secada e evaporada a vácuo para produzir um óleo bruto claro espesso (10,1 g) como o composto do título.

10

Preparação 24

Preparação de ácido borônico de 2,6-dimetil-4-piridina **12I**

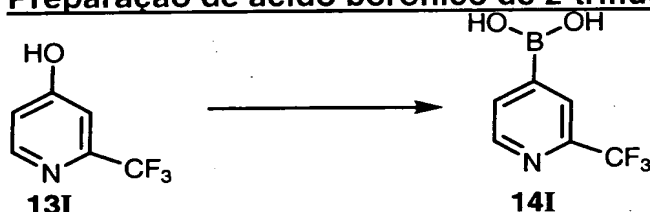


4-Bromo-2,6-dimetil-piridina (910 mg, 4,9 mmols) e borato de triisopropila (2,3 mL, 10 mmols) em THF (10 mL) foram resfriados em um ba-

nho de -78 °C. BuLi (2,7 M, 7 mL) foi adicionado gota a gota. Após 3 horas o banho foi removido. A reação foi acidificada com HCl a 1N até que pH = 1. A camada aquosa separada foi neutralizada com NaOH e extraída subsequentemente com acetato de etila. Um sólido branco bruto foi obtido (800 mg) como o composto do título.

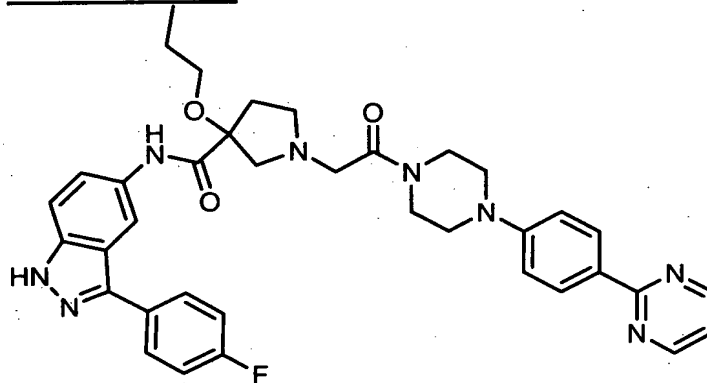
Preparação 25

Preparação de ácido borônico de 2-trifluorometil-4-piridina 14

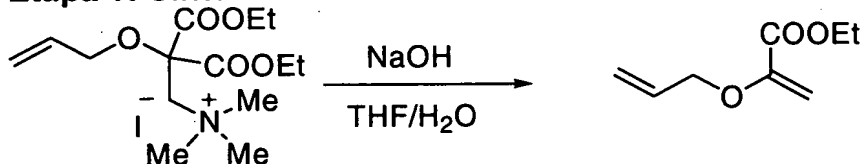


O composto do título foi preparado de 2-trifluorometil-piridin-4-ol (13I) por um procedimento essencialmente similar àquele descrito em Chem. Het. Cpds, 1997, p. 995, cuja descrição está incorporada aqui por referência a este.

EXEMPLO 337



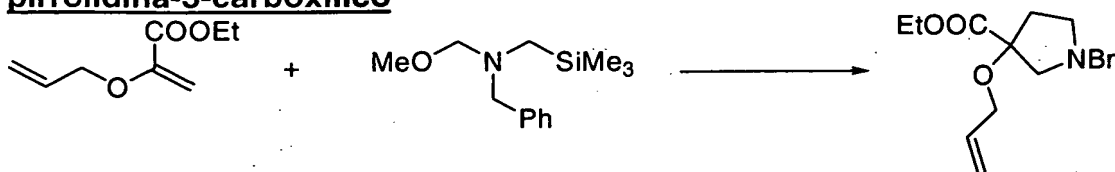
Etapa 1: Síntese de éster de etila de ácido 2-alilóxi-acrílico



O iodeto de (2-alilóxi-2,2-bis-etoxicarbonil-etil)-trimetil-amônio foi preparado de acordo com um procedimento essencialmente similar àquele descrito em J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 1170 a 1186, cuja descrição incorporada àquele por referência a este. A 0°C, uma solução de NaOH (1N, 6 ml) foi adicionada em uma solução agitada de iodeto de (2-alilóxi-2,2-bis-

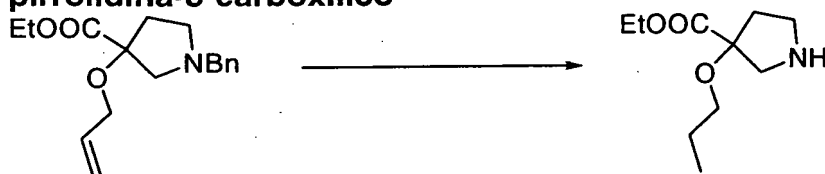
etoxicarbonil-etil)-trimetil-amônio (2,1 g) em DMSO e água (9:1, 35 ml) e a solução resultante foi deixada agitar durante a noite a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com éter, lavada com água três vezes, salmoura e secada (MgSO_4). Após evaporação do solvente, o composto do título (431 mg) foi obtido.

Etapa 2: Síntese de éster de etila de ácido 3-alilóxi-1-benzil-pirrolidina-3-carboxílico



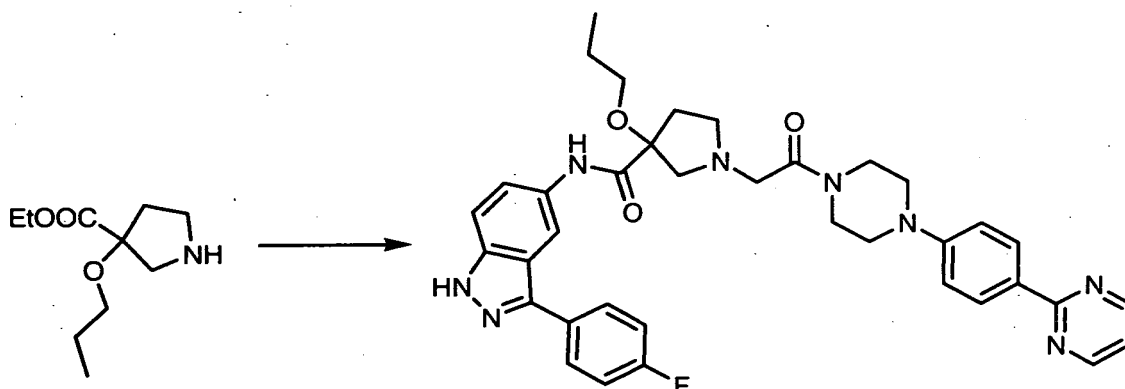
A uma solução agitada do éster de etila de ácido 2-alilóxi-acrílico (431 mg) e N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (847 μl) em diclorometano (10 ml) foi adicionado a 0°C ácido trifluoroacético (21 μl). A solução resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel, eluindo com uma solução de acetato de etila em hexanos (25 a 100%) para produzir o composto do título (341 mg).

Etapa 3: Síntese de éster de etila de ácido 3-propóxi-pirrolidina-3-carboxílico



Uma mistura de éster de etila de ácido 3-alilóxi-1-benzil-pirrolidina-3-carboxílico (145 mg), formiato de amônio (126 mg), Pd/C a 10% (20 mg) e metanol (4 ml) foi refluxada durante 40 minutos. A mistura foi filtrada através de Celita, lavada com acetato de etila. O filtrado combinado foi concentrado e o resíduo foi empregado em acetato de etila, lavado com salmoura e secado sobre MgSO_4 . A evaporação do solvente forneceu o composto do título como óleo (84 mg).

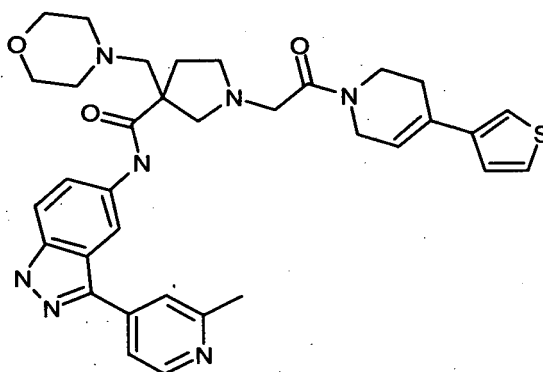
Etapa 4: Síntese de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-propóxi-pirrolidina-3-carboxílico



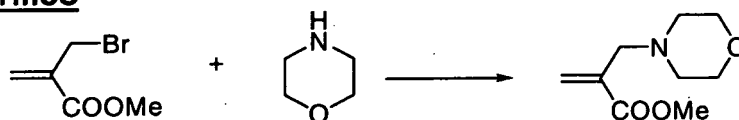
A síntese de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-propóxi-pirrolidina-3-carboxílico de éster de etila de ácido 3-propóxi-pirrolidina-3-carboxílico foi essencialmente similar aos procedimentos descritos acima para a preparação dos compostos com uma porção de pirrolidina na estrutura do núcleo, por exemplo, 1, 3, 60, 85, 98, 128, 183 e 184.

Preparação 26

Intermediário para Síntese de [3-(2-Metil-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-morfolin-4-ilmetil-1-[2-oxo-2-(4-tiofen-3-il-3,6-diidro-2H-piridin-1-il)-etil]-pirrolidina-3-carboxílico



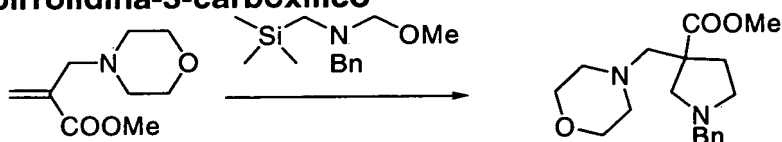
Etapas 1: Síntese de éster de metila de ácido 2-morfolin-4-ilmetil-acrílico



A uma mistura de 2-(bromometil)acrilato de metila (119 μ l, 1 mmol) e K_2CO_3 (138 mg, 1 eq) em acetonitrila (2 ml) foi adicionado morfolina (96 μ l, 1,1 mmols). A mistura foi agitada durante a noite, filtrada e concen-

trada. O resíduo foi dividido entre éter e água e a camada orgânica foi isolada, lavada com salmoura e secada (MgSO_4). O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna. Acetato de etila eluiu o composto do título como óleo claro (110 mg, 59%).

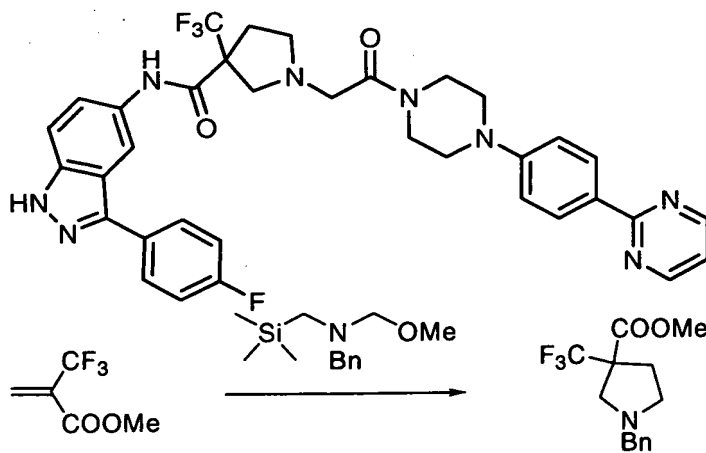
5 **Etapa 2: Síntese de éster de metila ácido 1-benzil-3-morfolin-4-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico**



A uma solução fria agitada (0°C) de éster de metila de ácido 2-morfolin-4-ilmetil-acrílico (110 mg, 0,594 mmols) e N-(metoxilmetil)-N-(trimetilsililmetil)-benzilamina (182 μl , 0,71 mmols) em diclorometano (2 ml) foi adicionado lentamente ácido trifluoroacético (9 μl , 0,12 mmols). A solução resultante foi deixada agitar a temperatura ambiente durante a noite e diretamente purificada através de cromatografia de coluna eluindo com acetato de etila para fornecer o composto do título como óleo claro (86 mg, 45%).

15 **Preparação 27**

Intermedeário para Síntese de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-3-trifluorometil-pirrolidina-3-carboxílico

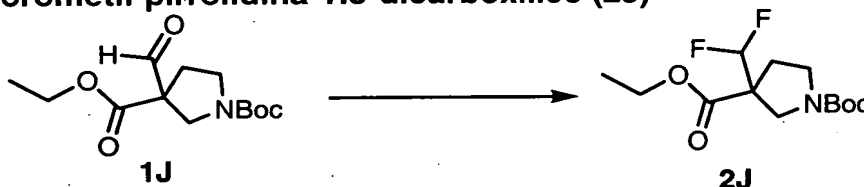


20 A uma solução fria agitada (0°C) de éster de metila de ácido 2-trifluorometil-acrílico (308 mg, 2 mmols) e N-(metoxilmetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (529 μl , 4,8 mmols) em diclorometano (3 ml) foi

adicionado lentamente ácido trifluoroacético (31 µl). A solução resultante foi deixada agitar a temperatura ambiente durante a noite e diretamente purificada através de cromatografia de coluna eluída com acetato de etila em hexano (1:4) para fornecer éster de metila de ácido 1-benzil-3-trifluorometil-pirrolidina-3-carboxílico como óleo (438 mg, 76%).

Preparação 28

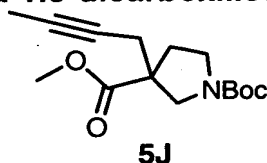
Preparação de éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-difluorometil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (2J)



Éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-formil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico 1J (270 mg, 1mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente. Seguido por adição de DAST (1,0 mL). Depois de 16 horas, a mistura foi resfriada a 0°C e interrompida bruscamente com solução de NaHCO₃ saturado, seguido por extração de CH₂Cl₂ (2x5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas e concentradas á vácuo. O produto bruto foi purificado empregando-se coluna *instantânea* (eluído com 20% a 33% de acetato de etila em hexanos) para produzir 2J (280 mg) como um óleo amarelo.

Preparação 29

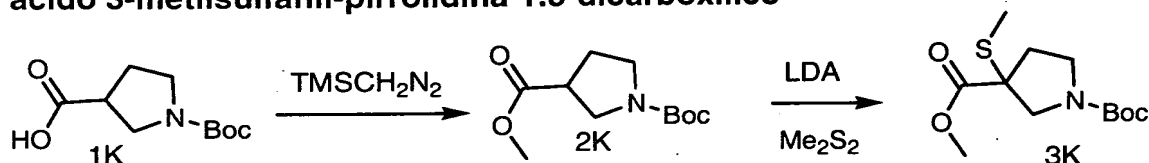
Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-but-2-inil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico



Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-but-2-inil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico 5J foi preparado essencialmente similar como éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-prop-2-inil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico por meio de substituição de 3-bromo-propina com 1-bromobut-2-ino

Preparação 30

Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-metilsulfanil-pirrolidina-1.3-dicarboxílico

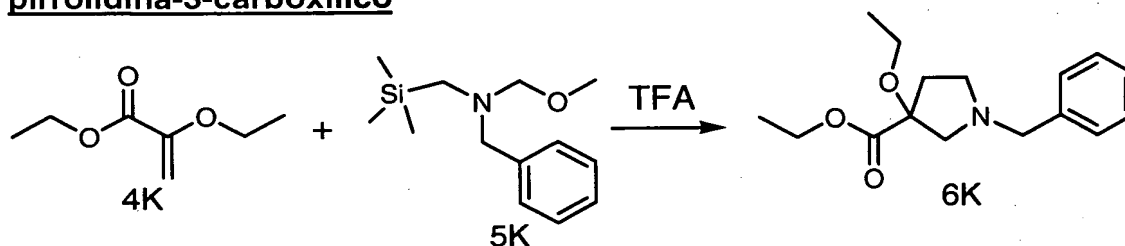


Éster de 1-terc-butila de ácido pirrolidina-1.3-dicarboxílico (4,3 g, 20 mmols) foi dissolvido em 28 mL de tolueno e 3,5 ml de metanol. Solução de trimetilsilildiazometano a 2N em hexanos (13 ml, 26 mmols) foi adicionada gota a gota a 0°C e a mistura reacional agitada durante 10 minutos a temperatura ambiente. A mistura foi evaporada para obter 4,3 gm de óleo 2K.

Ao óleo 2K (0,5 g, 2,1 mmols) dissolvido em tetraidrofurano (15 ml) 1.2 ml de solução de 2N diisopropilamida de lítio em hexanos foi adicionada gota a gota e a mistura reacional agitada durante uma hora a -78 °C e deixada aquecer a temperatura ambiente gradualmente. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas. Uma solução saturada de Cloreto de amônio (25 ml) foi adicionada e a mistura reacional agitada durante 5 minutos. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila três vezes (3 x 25 ml), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para produzir 0,386 g do composto do título 3K.

Preparação 31

Preparação de éster de etila de ácido 1-benzil-3-etóxi-pirrolidina-3-carboxílico

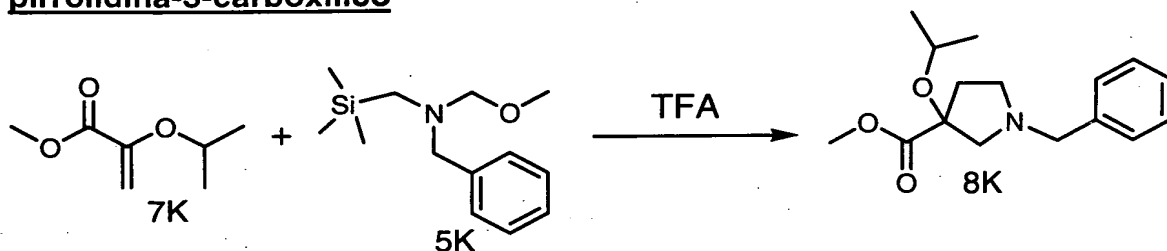


A uma solução agitada de 2-etoxiacrilato (3 g, 20 mmols) (preparada de acordo com um procedimento em *Helv. Chem. Acta.* 1989, 72, 213-223, a descrição da qual está incorporada aqui) e N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (6.36 ml, 24 mmols) em diclorometano (30 ml) foi adicionado a 0°C uma solução de ácido trifluoroacético (0,072 ml, 0,3

mmol) em diclorometano (2 ml). A solução resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila em hexano (1:2) para produzir o composto do título **6K** (2,1 g, 37%).

Preparação 32

Preparação de éster de metila de ácido 1-benzil-3-isopropóxi-pirrolidina-3-carboxílico



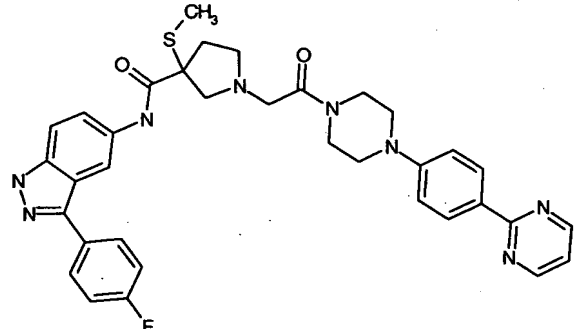
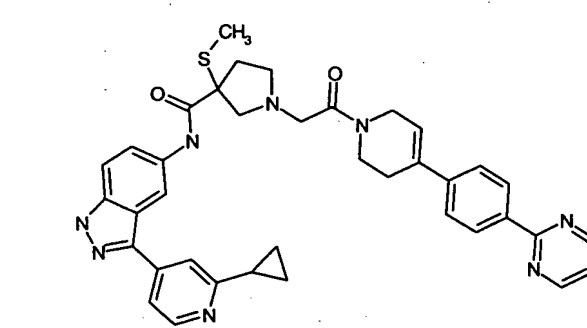
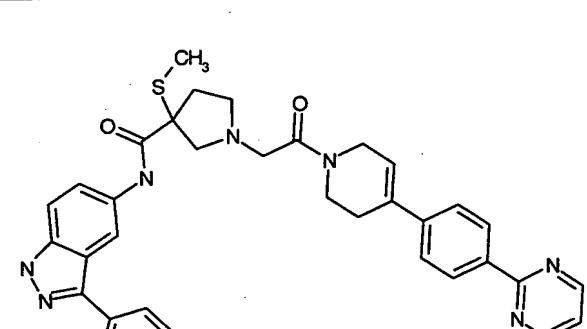
A uma solução agitada de 2-iso-propoximetilacrilato (2 g, 14 mmols) (preparada de acordo com procedimento em *Syn. commun.* 1977, 7, 43-48, o descrito da qual é incorporado aqui por referência a esta) e N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (4,26 ml, 17 mmols) em diclorometano (25 ml) foi adicionado a 0°C uma solução de ácido trifluoroacético (0,2 ml, 3 mmols) em diclorometano (2 ml). A solução resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila em hexano (1:2) para produzir o composto do título **8K** (1,06 g, 28%).

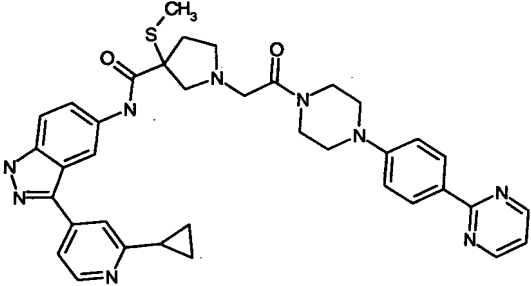
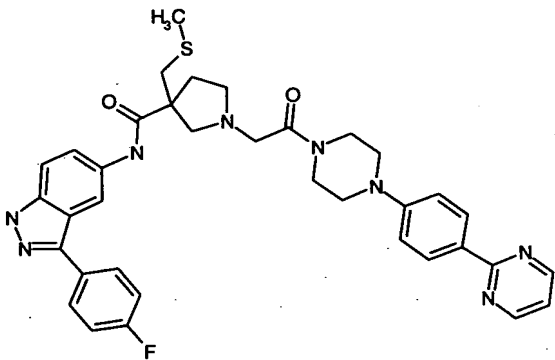
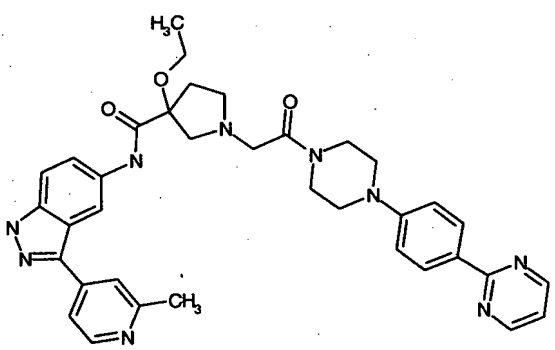
EXEMPLOS 338 a 347

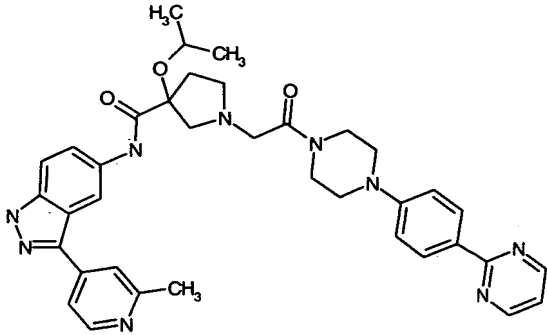
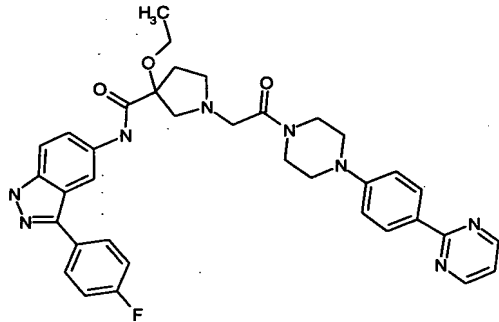
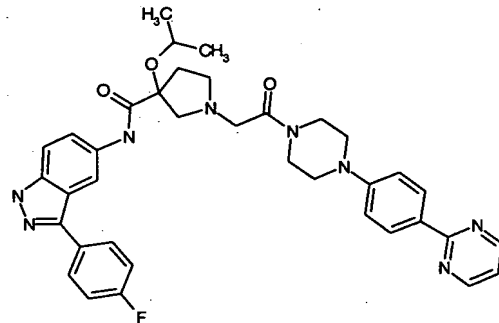
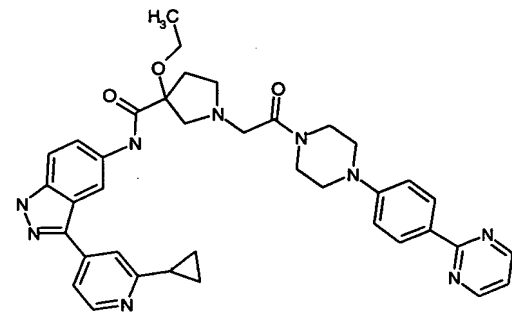
5

Seguindo os procedimentos similares àqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, os compostos na Tabela 17 foram preparados. "Ex." representa "Exemplo".

Tabela17

<u>Ex.</u>	<u>Composto</u>	<u>Espectror</u> <u>tria de ma</u> <u>tenção</u> <u>LCMS MH</u> <u>Minutos</u>
338		651 2,89
339		671 2,30
340		648 3,10

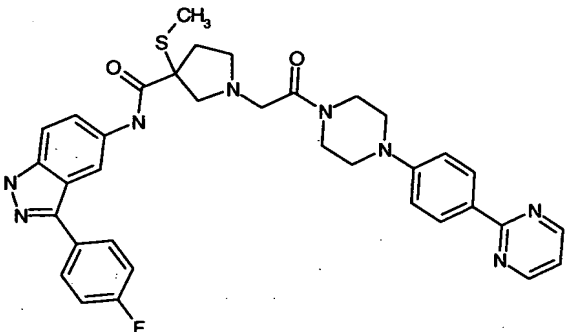
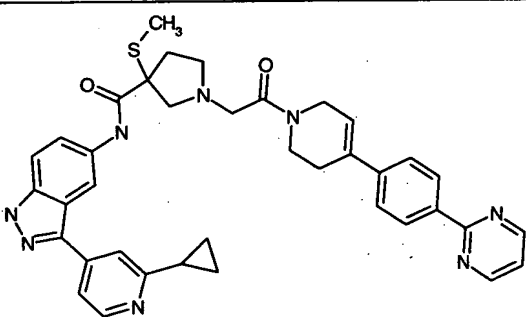
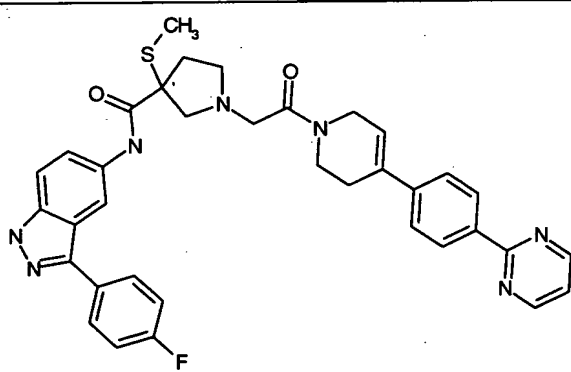
341		674	2,17
342		665	1,42
343		646	2,19
344		676	2,31

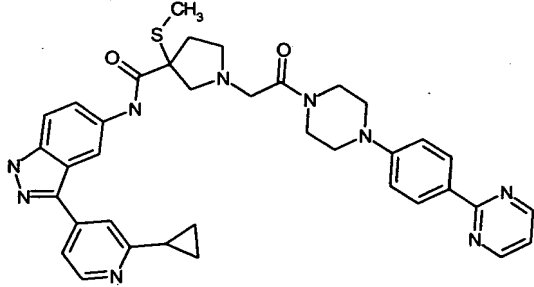
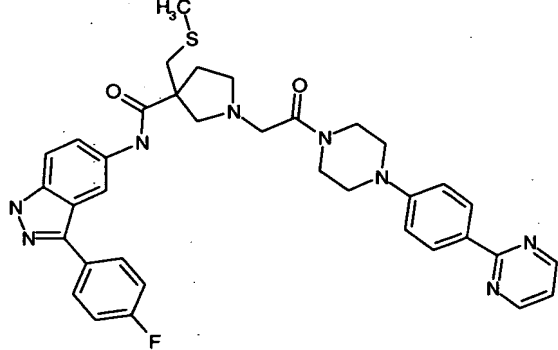
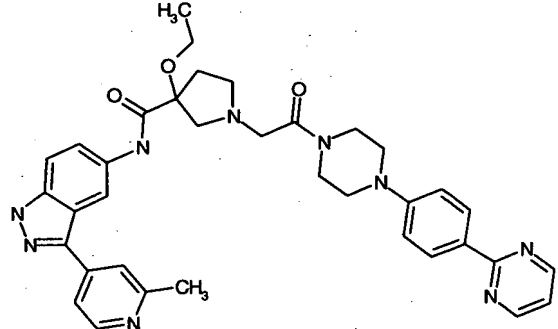
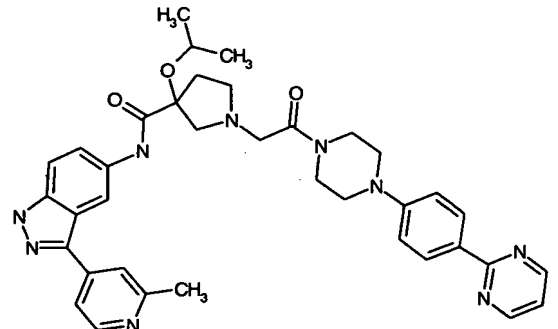
			
345		649	3,01
346		663	3,21
347		672	3,32

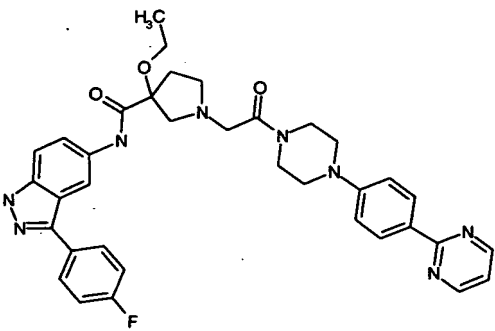
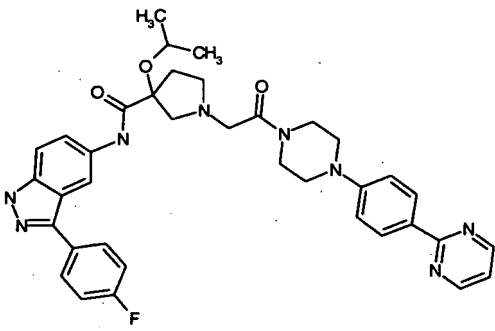
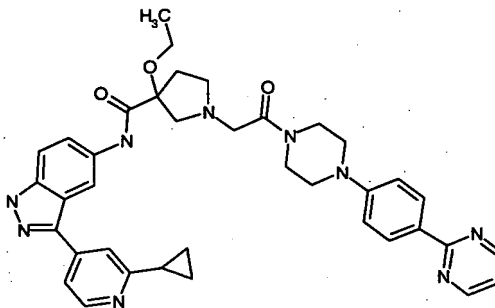
EXEMPLOS 338 a 347

Seguindo os procedimentos similares àqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, os compostos na Tabela 17 foram preparados. "Ex." representa "Exemplo".

5 Tabela17

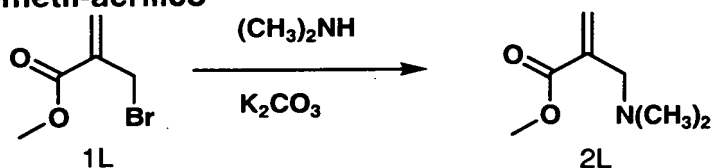
Ex.	Composto	Espec-trometria de massa LCMS MH	tempo de re-tenção Minutos
338		651	2,89
339		671	2,30
340		648	3,10

Ex.	Composto	Espec- trometria de massa LCMS MH	tempo de re- tenção Minutos
341		674	2,17
342		665	1,42
343		646	2,19
344		676	2,31

Ex.	Composto	Espec- trometria de massa LCMS MH	tempo de re- tenção Minutos
345		649	3,01
346		663	3,21
347		672	3,32

EXEMPLOS 348 a 349

Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido 2-dimetilaminometil-acrílico

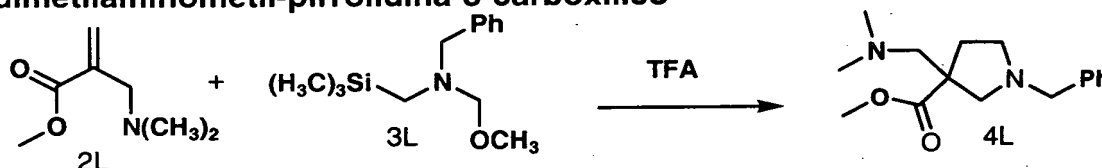


5

A uma solução agitada de éster de metila de ácido 2-bromometil-acrílico (1 g, 5,59 mmols) em CH_3CN seco (20 ml) foi adicionado solução a 2M de dimetilamina em THF (3,07 ml, 6,14mmols) seguida por

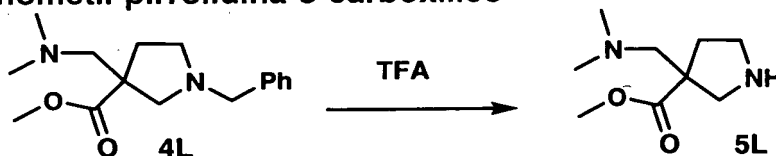
K_2CO_3 (0,93 g, 6,7 mmols). A mistura reacional foi agitada durante a noite, filtrada e lavada com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi empregado nesta reação sem purificação adicional.

Etapa 2: Preparação de éster de metila de ácido 1-benzil-3-dimetilaminometil-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução fria de éster de metila de ácido 2-dimetilaminometil-acrílico (0,266 g, 1,86 mmol) e N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzil-amina (1,43 ml, 5,59 mmols) em diclorometano (25 ml) foi adicionado a 0°C ácido trifluoroacético (83µl, 1,12 mmol). A solução resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 72 horas. NaHCO₃ aquoso saturado. (60 ml) foi adicionado à mistura reacional e agitado durante 10 minutos. Diluído com diclorometano (50 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila em hexanos (1:2) seguido por $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (9/1/0,01) para produzir o composto do título (400 mg, 78%).

Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido 3-dimetilaminometil-pirrolidina-3-carboxílico

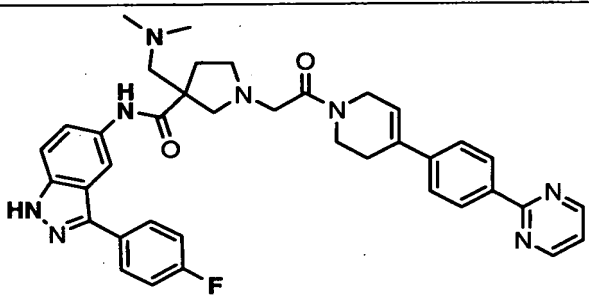
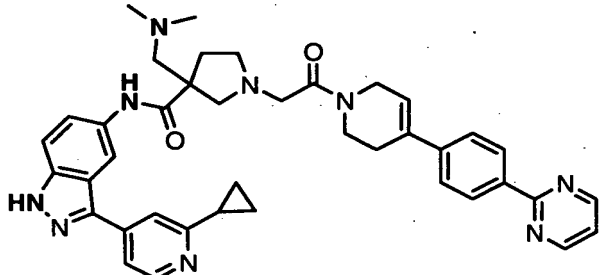


Uma mistura de éster de metila de ácido 1-benzil-3-dimetilaminometil-pirrolidina-3-carboxílico (400 mg), Pd/C a 10% (40 mg) e metanol (30 ml) foi agitado em um agitador de Parr de hidrogênio a 3,1638 durante a noite. A mistura foi filtrada através de celita, lavada com acetato de etila. O filtrado combinado foi concentrado para produzir o composto do título como óleo (260 mg, 96%).

Empregando-se 5L e seguindo os procedimentos essencialmente similares àqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98,

128, 183, 184, os compostos na Tabela18 foram preparados. "Ex." representa Exemplo.

Tabela18

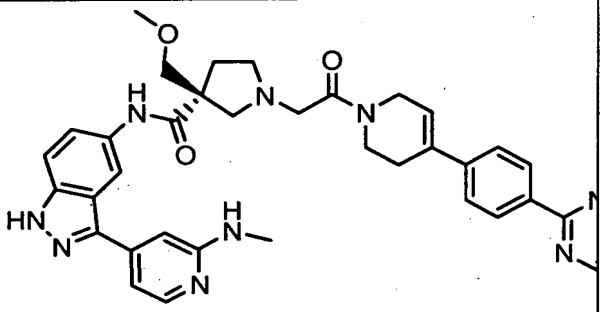
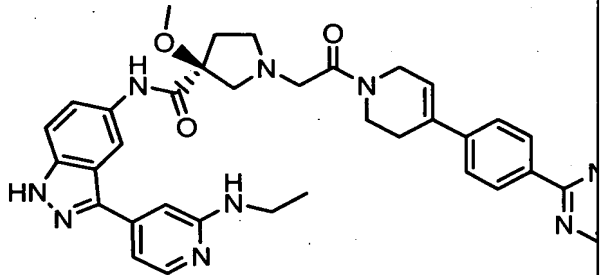
Ex	Composto	Espectrometria de massa LCMS MH	Tempo de retenção (minutos)
348		659	2.55
349		682	2,07

EXEMPLOS 350 a 352

5

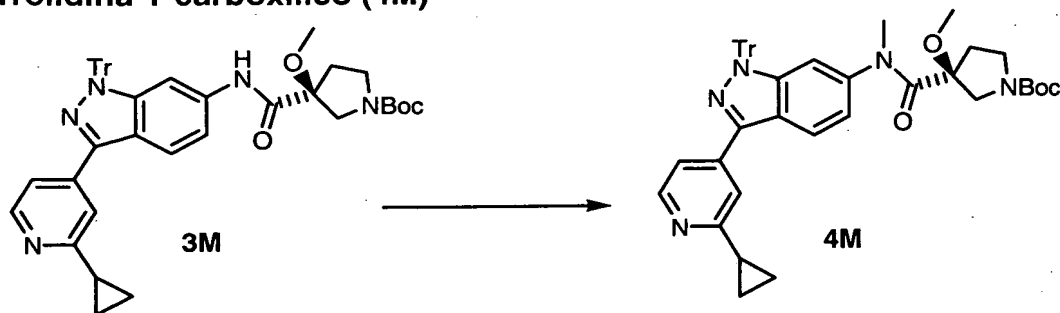
Seguindo os procedimentos similares àqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, os compostos na Tabela 19 foram preparados. "Ex." representa Exemplo.

Tabela19

Ex	Composto	Espectrometria de masas LCMS MH	Tempo de retenção (minutos)
350		672	2,38
351		658	2,43
352		658	2,28

Preparação 33

Preparação de éster de terc-butila de ácido 3-[[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il]-metil-carbamoil]-3-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico (4M)

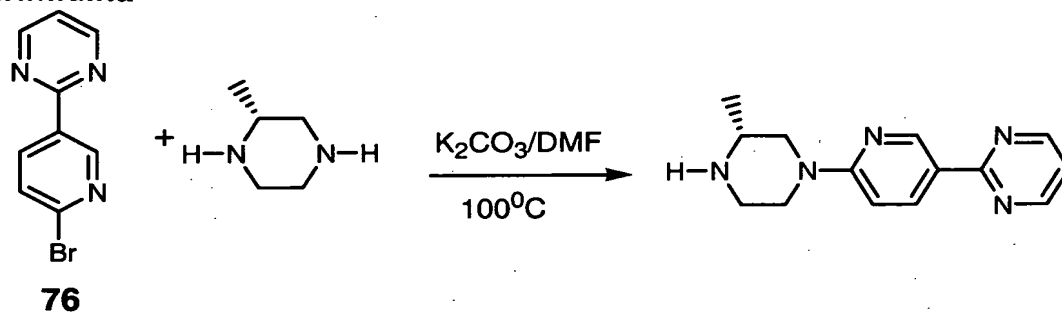


Éster de terc-butila de ácido 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-ilcarbamoil]-3-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico **3M** (216 mg, 0,3 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) a temperatura ambiente. A esta solução foi adicionado NaH (40 mg, suspensão 60% em óleo mineral, 1 mmol).

- Após agitação durante 10 minutos, CH_3I (0,6 mL, 9,6 mmols) foi adicionado. A reação foi preparada depois de 4 horas, extinguindo com solução de NH_4Cl saturada. Após de extração com acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas foram secadas e concentradas a vácuo para obter **4M**. **4M** é empregado como o produto bruto resultante.

Preparação 34

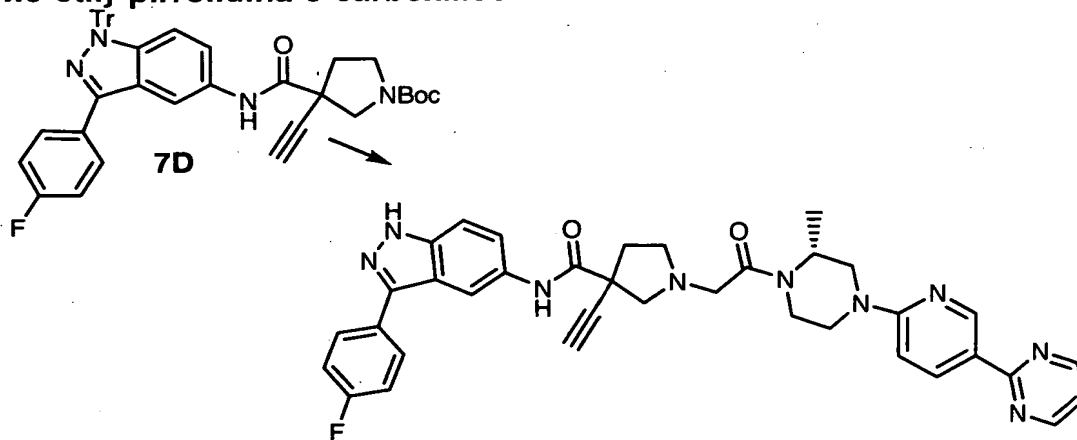
Preparação de 2-[6-(3-R-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidina



- Seguindo essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 98, Etapa 7, exceto substituição de uma quantidade equivalente de piperazina de 2-R-metila para piperazina ao composto do título é obtido como um sólido branco (ESMS MH,256) 95% de produção.

EXEMPLO 353

- Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-etinil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como Exemplo 335, exceto substituição de uma quantidade equivalente de 2-[6-(3-R-

metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidina para **23 g**, o composto foi obtido como um sólido branco (60%) LCMS (MH, 644,4). Tempo de Retenção = 2,52 minutos.

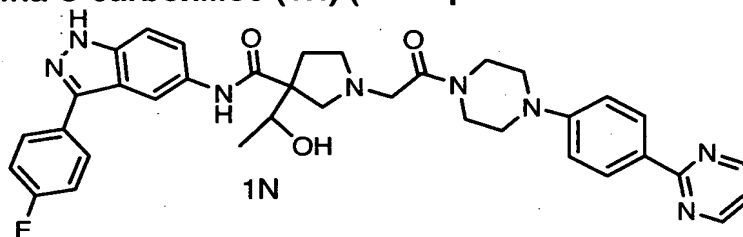
Este racemato foi resolvido em dois isômeros isolados empregando-se coluna Quiralpak AD eluindo com 70:30 Hexano: Dietilamina a 0,2% contendo Isopropanol.

Isômero A (LCMS) MH 644

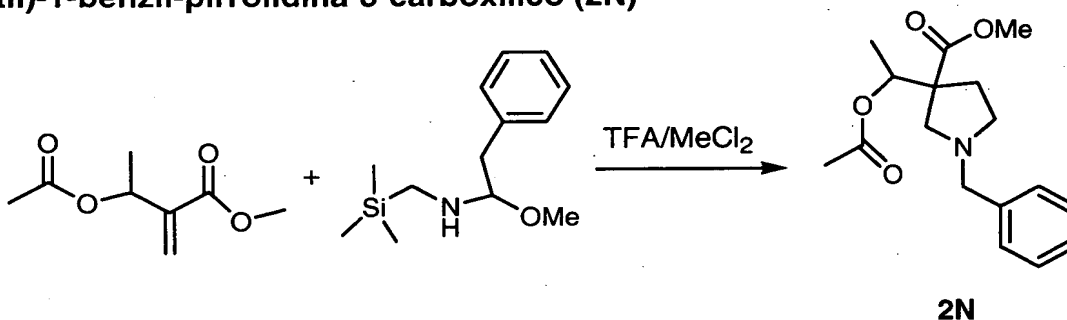
Isômero B (LCMS) MH 644

EXEMPLO 354

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida ácido de 3-(1-Hidróxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (1N) (Exemplo 323 em Tabela16)



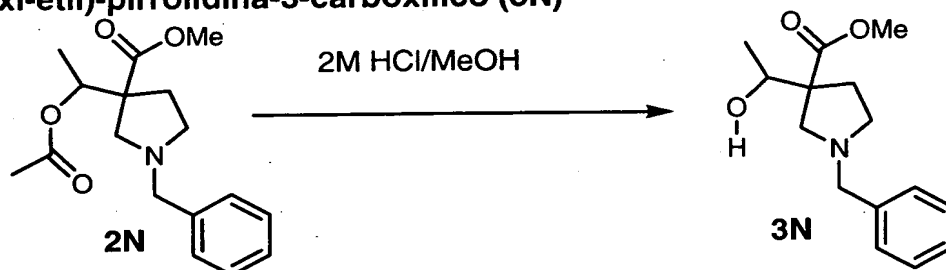
Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido 3-(1-acetóxi-etil)-1-benzil-pirrolidina-3-carboxílico (2N)



Ácido trifluoroacético (0,5 g, 4,38 mmols) foi adicionado a uma solução de metil-3-acetóxi-2-metilenobutirato (5 g, 29,03 mmols) e benzilamina de N-metoximetil-N-trimetilsilila (6,89 g, 29,03 mmols) em MeCl₂ (50 ml) a 0 °C em seguida agitado durante a noite a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com EtOAc (200 ml) e H₂O (50 ml) e solução de NaHCO₃ saturada (50 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄ filtrada e o solvente evaporado. O resíduo cromatografado com sílica-gel eluindo com 3:1 (v:v) de EtOAc:hexanos produzindo

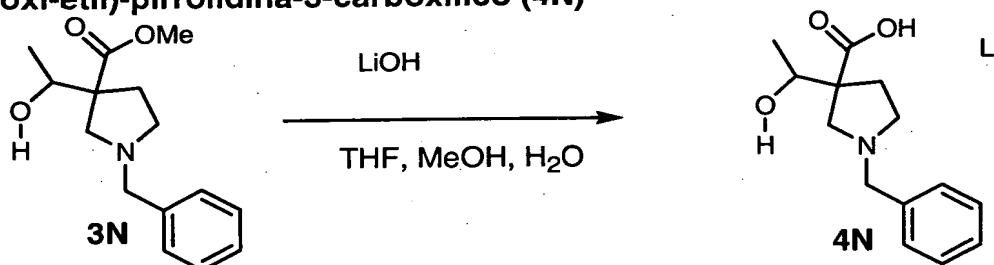
o composto **2N** como um óleo incolor (7 g, 81,7%) LCMS (MH, 306). Tempo de Retenção = 2,08 minutos.

Etapa 2: Preparação de éster de metila de ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (3N)



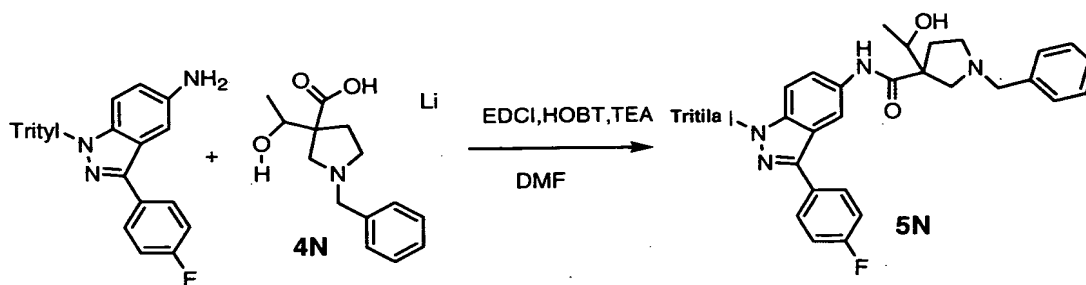
- 5 HCl a 2M (25ml) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 3-(1-acetóxi-etil)-1-benzil-pirrolidina-3-carboxílico (**2N**) (5 g, 16,39 mmols) em MeOH (50 ml) a temperatura ambiente, em seguida refluxado durante duas horas. O solvente foi evaporado produzindo o produto (4,3 g, 100%) ESMS (MH, 264).

10 **Etapa 3: Preparação de Sal de lítio de ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (4N)**



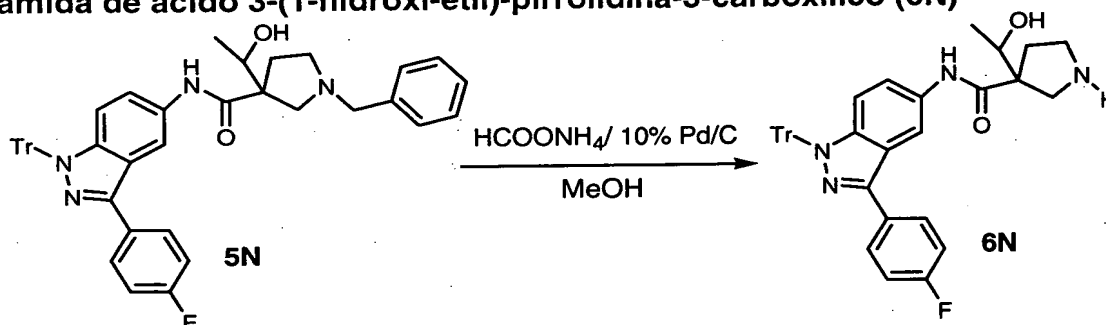
- 15 Monohidrato de hidróxido de lítio (0,95 g, 16,37 mmols) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (**3N**) (4 g, 15,20 mmols) em MeOH/THF (1/1, 30 ml) a temperatura ambiente em seguida refluxado durante duas horas. A reação foi resfriada e solvente evaporado produzindo produto (**4N**) como um sólido (4 g, 100%) ESMS (MH, 250).

Etapa 4: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (5N)



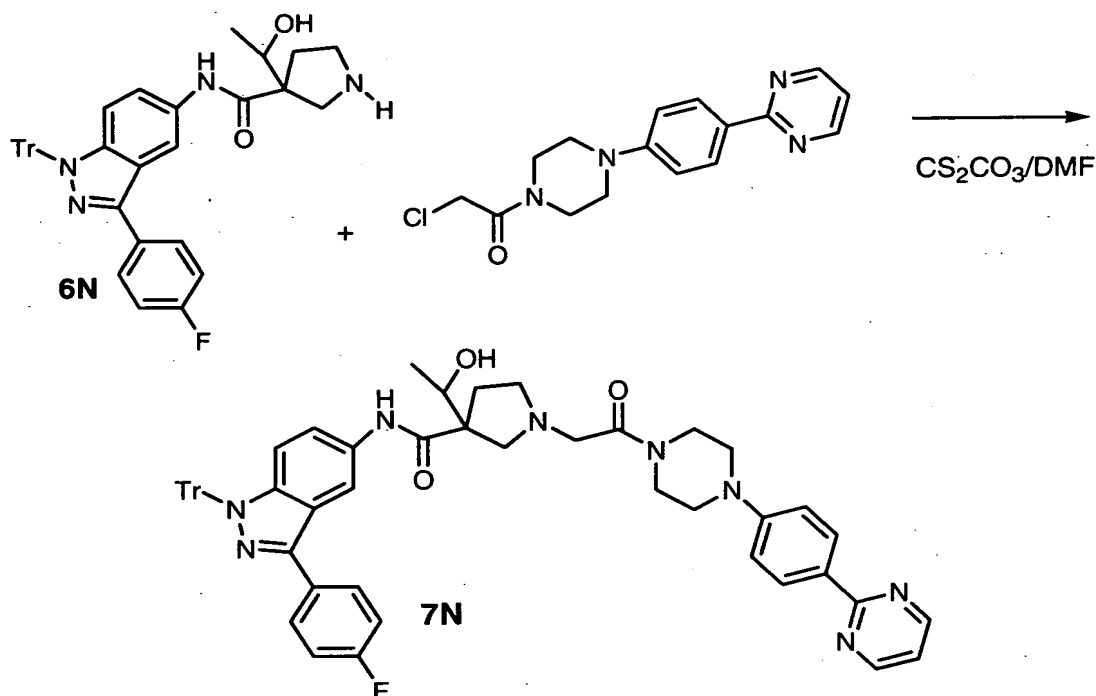
Trietilamina (0,5ml, 6,81mmols), EDCI (200 mg, 1,047 mmol) HOBT.H₂O (150 mg, 1,11 mmol) foram adicionados a uma solução do indazol (200 mg, 0,426mmol) e sal de lítio de ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (4N) (200 mg, 0,803 mmol) em DMF (3 ml) a temperatura ambiente, em seguida agitado durante a noite a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado em eluição de sílica-gel com 1:1 v:v de EtOAc:Hexanos produzindo o produto 5N (80 mg, 27%) ESMS (MH, 701).

10 **Etapa 5: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (6N)**



Foi adicionado formiato de amônio (100 mg, 1,58 mmol) a uma suspensão de [3-(4-flúor-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 1-benzil-3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (5N) (80 mg, 0,114 mmol) e Pd/C a 10% (5 mg) em MeOH (5 ml) a temperatura ambiente em seguida refluxado durante 4 horas. A reação foi resfriada, diluída com MeOH (20 ml) e filtrada através de um bloco de celita. O filtrado foi concentrado e o resíduo dissolvido em MeCl₂ (40 ml), secado sobre MgSO₄, filtrado e o solvente evaporado produziu 6N como um sólido (60 mg, 87%) ESMS (MH, 611).

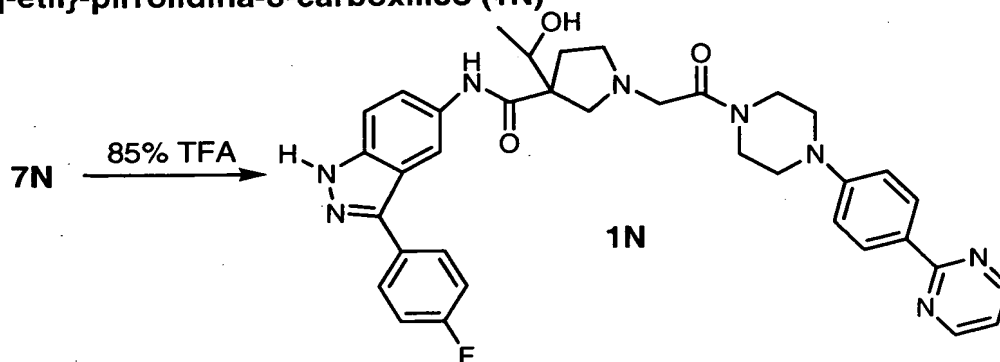
20 **Etapa 6: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (7N)**



Foi adicionado carbonato de Césio (60 mg, 0,184 mmol) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (**6N**) (60 mg, 0,098 mmol) e 2-cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (50 mg, 0,158 mmol) em DMF (2 ml) a temperatura ambiente, em seguida agitado durante a noite.

A mistura reacional foi diluída com Éter (30 ml), sólidos insolúveis filtrados, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel eluindo com MeOH/MeCl₂ a 7% produziu **7N** como um sólido branco (65 mg, 75%) LCMS (MH, 891). Tempo de Retenção = 4,42 minutos.

Etapa 7: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (1N**)**



Foi agitado [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido

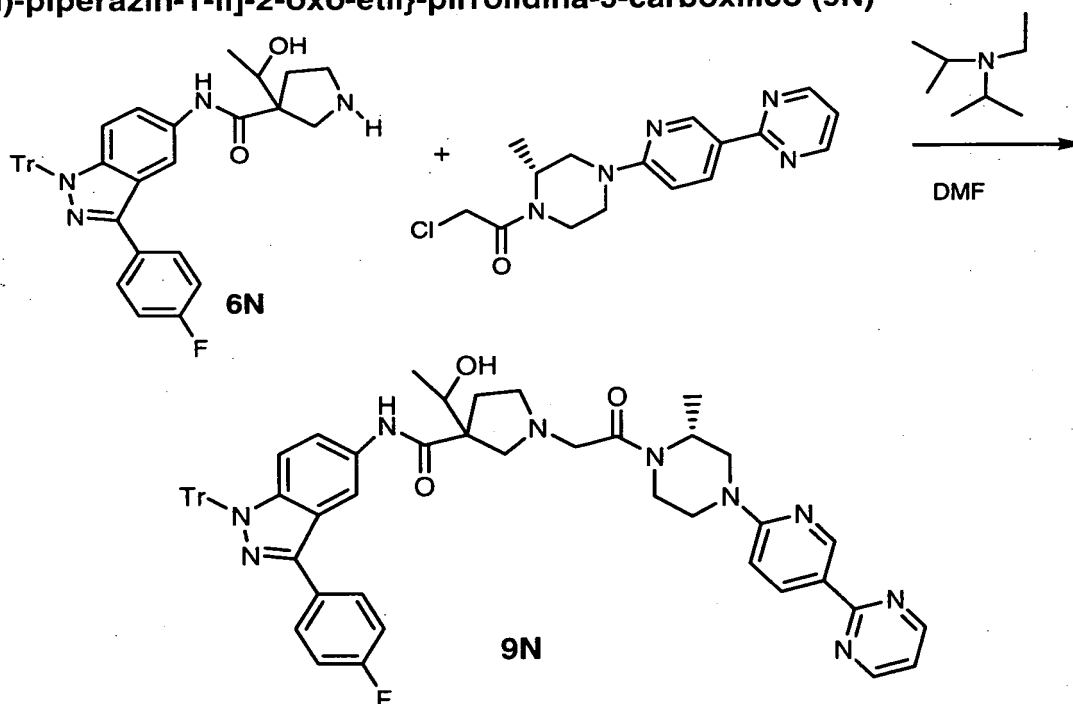
3-(1-hidróxi-etil)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**7N**) (65 mg, 0,073 mmol) em TFA a 85% (2 ml), a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado. Foi adicionado EtOAc (50 ml), H₂O (20 ml), NaOH a 2M (3 ml). Foi separada a camada orgânica, secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado produzindo um resíduo que foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 5% v/v de MeOH:EtOAc produzindo dois racematos diastereoméricos.

Diastereômero A (20 mg, 42%) LCMS (MH, 649). Tempo de Retenção = 2,70 minutos

Diastereômero B (18 mg, 38%) LCMS (MH, 649). Tempo de Retenção = 2,68 minutos.

EXEMPLO 355

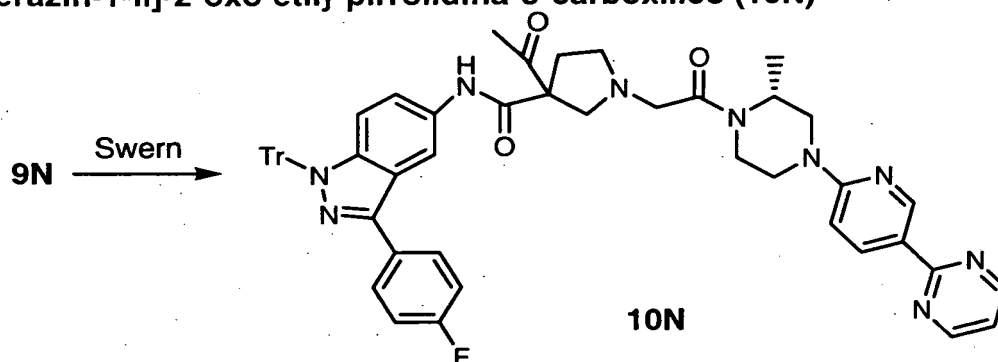
Etapa 1: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1-tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (9N**)**



Foi adicionado N-N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,72 mmol) a uma mistura de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (**6N**) (600 mg, 0,98 mmol) e 2-cloro-1-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona (360 mg, 1,15

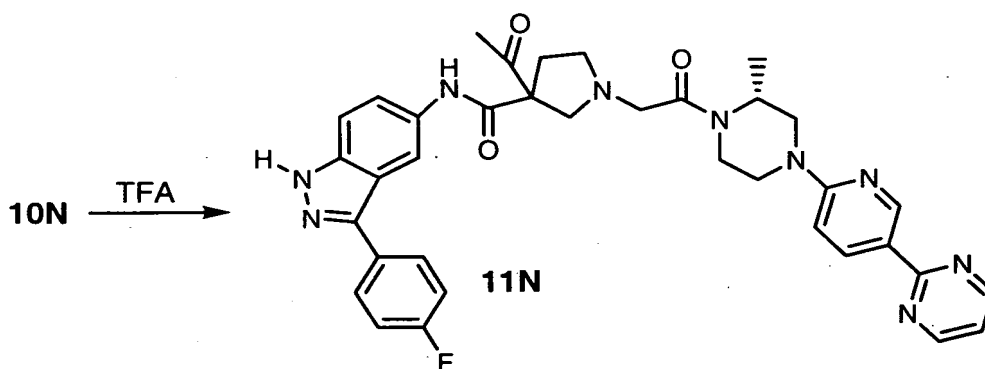
mmol) em DMF (10 ml), a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com MeCl_2 (100 ml) e H_2O (50 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com solução de NaCl saturada (20 ml), secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado produziu **9N** como um sólido (750 mg, 84%) ESMS (MH, 906).

Etapa 2: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (10N)



Foi adicionado DMSO (200 mg, 2,56 mmols) a uma solução de cloreto de oxalila (180 mg, 1,40 mmol) em MeCl_2 (10 ml) a -78°C , em seguida agitado a -78°C durante uma hora. Foi adicionado [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidróxi-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**9N**) em MeCl_2 (5 ml) a -78°C em seguida agitado a -78°C durante duas horas. Trietilamina (200 mg, 1,96 mmol) foi adicionada, a solução foi deixada aquecer a temperatura ambiente, em seguida agitada durante a noite. Foi adicionado água (50 ml) e MeCl_2 (150 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre de MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado produzindo **10N** como um sólido (600 mg, 66%) ESMS (MH, 904).

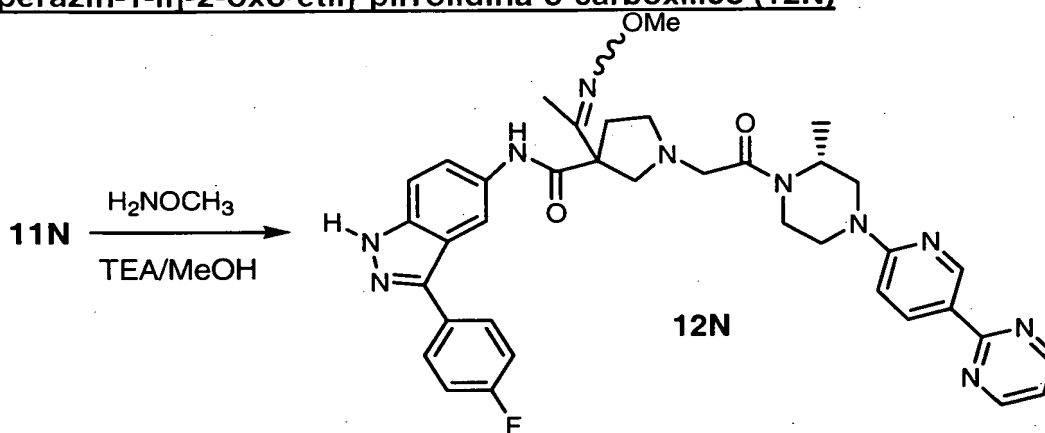
Etapa 3: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (11N).



Foi agitada uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (10N) (600 mg, 0,664 mmol) em ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado, água (100 ml) e NaOH a 1N (10 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com MeCl₂ (2 x 150 ml), secada sobre de MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado produzindo um resíduo que foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com 10% v/v de MeOH/MeCl₂ contendo NH₄OH a 2%, produzindo o produto como um sólido branco. (350 mg, 79%) LCMS (MH 662,4). Tempo de retenção (minutos) 2,21

EXEMPLO 356

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-metoxiimino-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (12N)



Foi adicionado cloridrato de metoxilamina (100 mg, 1.197 mmol) e trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-

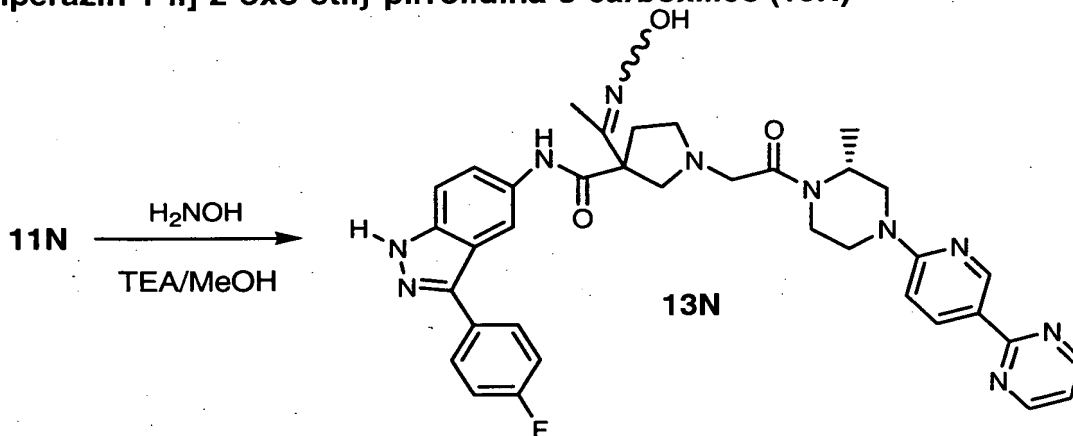
il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (11N) (100 mg, 0,15 mmol) em MeOH (5 ml), em seguida agitados durante 3 horas a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com MeCl₂, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi evaporado produzindo um sólido que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 7% v/v de MeOH/MeCl₂ contendo NH₄OH a 2% produzindo 2 isômeros:

(6 mg, 6%) (Z)-isômero LCMS (MH, 691,4). Tempo de Retenção = 2,45 minutos.

(60 mg, 63%) (E)-isômero LCMS (MH, 691,4). Tempo de Retenção = 2,62 minutos.

EXEMPLO 357

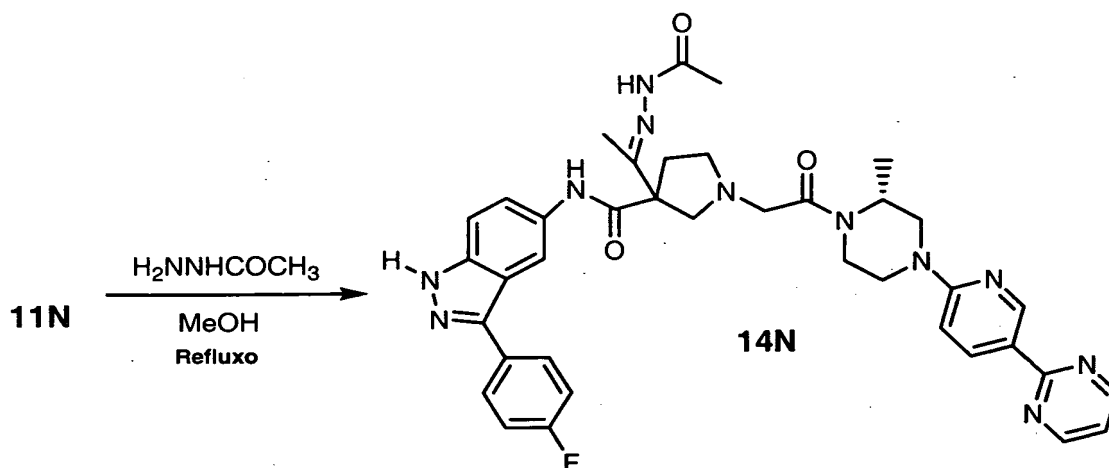
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(1-hidroxiimino-etil)-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (13N)



Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como descrito no Exemplo 356, exceto substituição de uma quantidade equivalente de cloridrato de hidroxilamina para cloridrato de metoxilamina, o composto do título 13N foi obtido como um único isômero (E) em 70% produção. (Isômero E) LCMS (MH 677). Tempo de Retenção = 2,44 minutos.

EXEMPLO 358

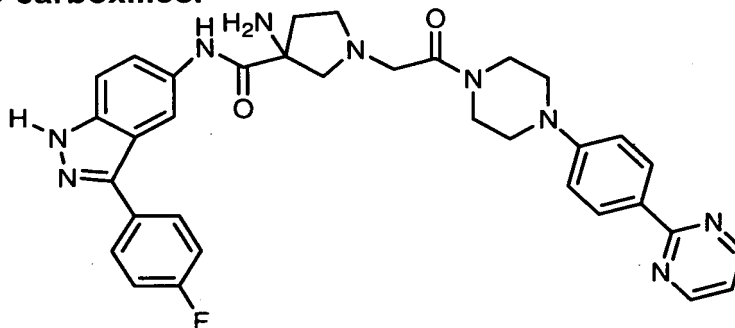
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-[1-(acetil-hidrazono)-etil]-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (14N)



Foi adicionado hidrazida de acetila (50 mg, 0,674 mmol) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-acetil-1-{2-[2-metil-4-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**11N**) (50 mg, 0,075 mmol) em MeOH (5 ml) a temperatura ambiente, em seguida refluxada durante a noite. A reação foi resfriada e o solvente evaporado. O resíduo foi extraído com MeCl₂ (100 ml) e H₂O (40 ml). A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 5% de v/v de MeOH/MeCl₂ contendo NH₄OH a 2% produzindo o composto do título **14N** como um sólido branco (50 mg, 92%) LCMS (MH 718,4). Tempo de Retenção = 2,13 minutos.

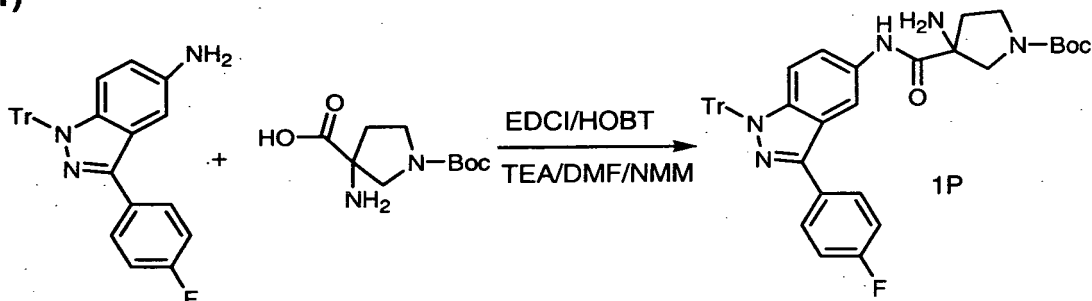
EXEMPLO 359

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-amino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.



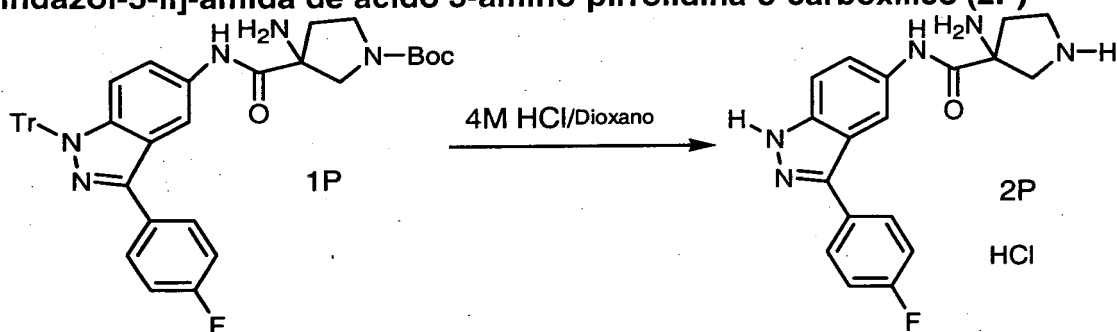
Etapas: Etapa 1: Preparação de éster de terc-butila de ácido 3-amino-3-[3-(4-flúor-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico

(1)



Foi adicionado éster de terc-butila de ácido 3-amino-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (86 mg, 0,373 mmol) a uma solução de 3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-ilamina (178 mg, 0,379 mmol); EDCI.HCl (150 mg, 0,785 mmol) e HOBT (100 mg, 0,740 mmol) em DMF (2 ml) a temperatura ambiente. NMM (0,1 ml) foi adicionado e solução agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com MeCl₂ (50 ml) lavado com H₂O (25 ml). A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado produzindo um resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 3% v/v de MeOH/MeCl₂ produzindo o composto do título **1P** (185 mg, 71%) ESMS (MH 682).

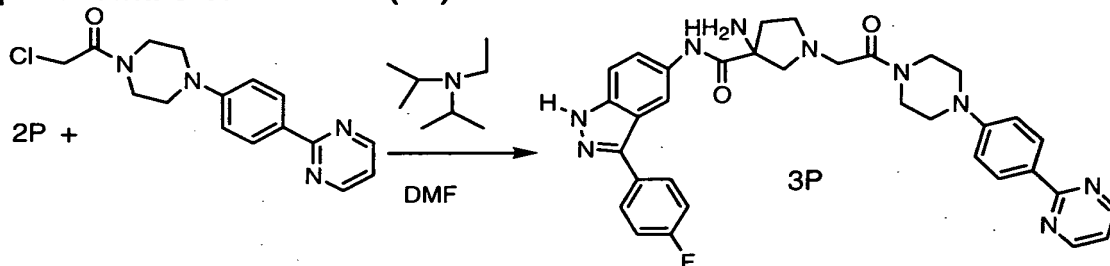
Etapla 2: Preparação de cloridrato de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-amino-pirrolidina-3-carboxílico (2P)



4M de HCL/dioxano (2 ml) foram adicionados a uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-amino-3-[3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-ilcarbamoi]-pirrolidina-1-carboxílico (**1P**) (60 mg, 0,088 mmol) em MeCl₂ (1 ml) a temperatura ambiente em seguida agitada durante uma hora a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. Hexanos (20 ml) foram adicionados e sobrenadante decantado. O resíduo foi secado produzindo o composto do título **2P** como um sólido branco (20 mg, 69%), ESMS (MH 340).

Etapla 3: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida

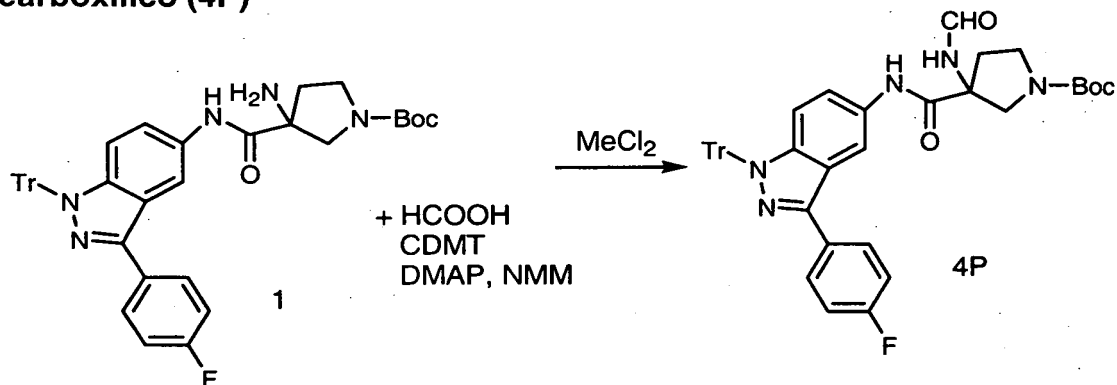
de ácido 3-amino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (3P)



Foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,387 mmol) a uma solução de Cloridrato de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-amino-pirrolidina-3-carboxílico (2P) (15 mg, 0,036 mmol) em DMF (1 ml) e a solução agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com MeCl₂ (50 ml) e H₂O (20 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporada, produzindo um resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com v/v a 5% de MeOH/MeCl₂ contendo NH₄OH a 2% produzindo o composto do título como um sólido branco (10 mg, 45%) LCMS (MH 620,3). Tempo de Retenção = 2,78 minutos

EXEMPLO 360

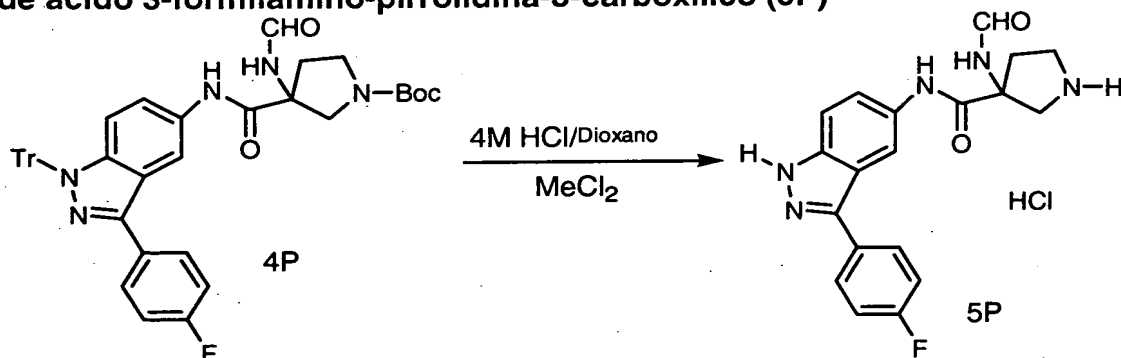
Etapa 1: Preparação de éster de terc-butila de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-ilcarbamoi]-3-formilamino-pirrolidina-1-carboxílico (4P)



Ácido fórmico (17 mg, 0,36 mmol) foi adicionado a uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-amino-3-[3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-ilcarbamoi]-pirrolidina-1-carboxílico (1P) 250 mg, 0,367 mmol); 2-Cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (77 mg, 0,44 mmol); DMAP (10 mg) e NMM (50 mg,

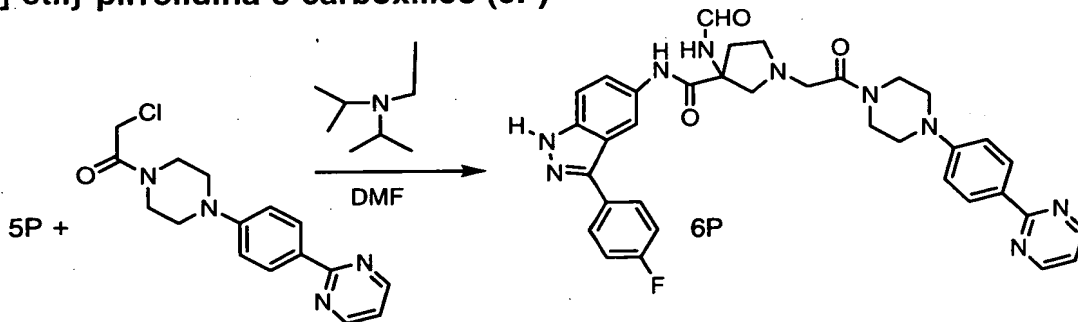
0,49 mmol) em MeCl_2 (3 ml) a temperatura ambiente o solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 3% v/v de $\text{MeOH}/\text{MeCl}_2$ produzindo **4P** como um sólido branco (210 mg, 80%) ESMS (MH 710).

5 Etapa 2: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-formilamino-pirrolidina-3-carboxílico (5P)



4M de HCl (2 ml) foi adicionado a uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-1-tritil-indazol-5-ilcarbamóil]-3-formilamino-pirrolidina-1-carboxílico (**4P**) (0,141 mmol) em MeCl_2 (2 ml) a temperatura ambiente, em seguida agitado durante uma hora. O solvente foi evaporado, hexanos foram adicionados ao resíduo e sobrenadante decantado. O sólido residual foi secado produzindo **5P** como um sólido branco (60 mg, 100%) LCMS (MH, 368,2). Tempo de Retenção = 1,91 minuto.

15 Etapa 3: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-formilamino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (6P)

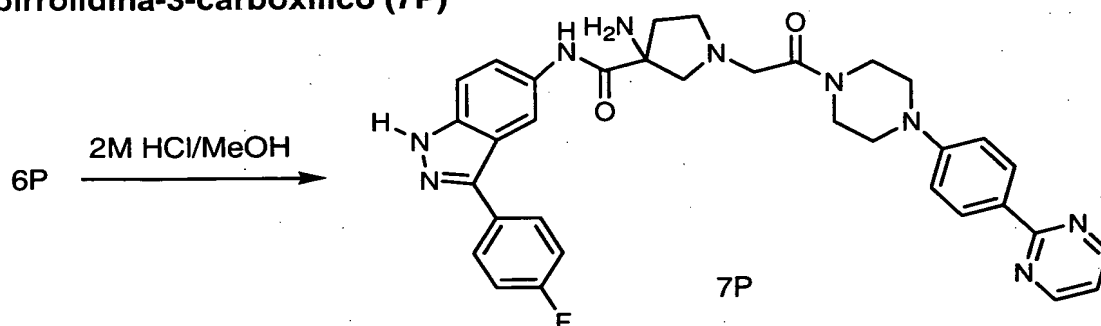


Foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,387 mmol) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-formilamino-pirrolidina-3-carboxílico (**5P**) (60 mg, 0,0148 mmol) em DMF (2 ml) e a solução foi agitado durante a noite. O solvente foi evaporado e o re-

síduo extraído com MeCl_2 (50 ml) e H_2O (20 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado produzindo um resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel com v/v a 5% de $\text{MeOH}/\text{MeCl}_2$ contendo 2% de NH_4OH produzindo o composto do título **6P** como um sólido branco (60 mg, 63%) LCMS (MH 648,4). Tempo de Retenção = 2,81 minutos.

EXEMPLO 361

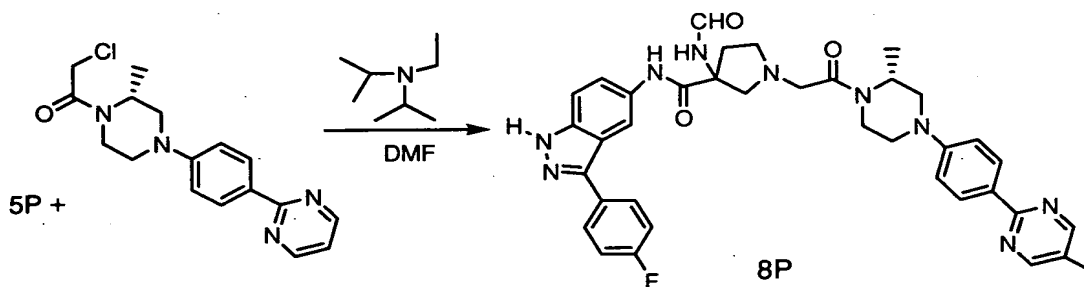
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-amino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**7P**)



Foi adicionado 2M de HCl a (2ml) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-formilamino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**6P**) (10 mg, 0,015 mmol) em MeOH (2 ml) a temperatura, em seguida agitada durante 4 dias a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com Água (20 ml), basificada com NaOH a1N (3 ml) e extraída com MeCl_2 (3 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secada sobre de MgSO_4 , filtradas e o solvente evaporado produzindo **7P** como um sólido branco (7 mg, 73%) LCMS (MH 620,3). Tempo de Retenção = 2,78 minutos.

EXEMPLO 362

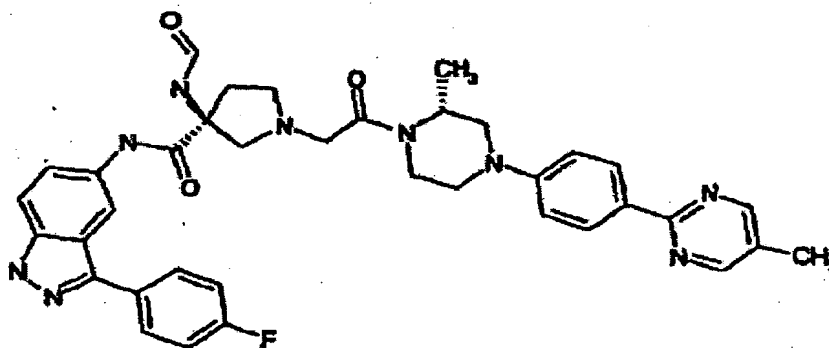
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-formilamino-1-(2-{2-metil-4-[4-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (**8P**)



Seguindo essencialmente o mesmo procedimento tal como descrito na etapa 3 do Exemplo 360 exceto substituição de 2-cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etanona com uma quantidade equivalente de 2-Cloro-1-[2-metil-4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-etanona, o composto **8P** foi obtido. Cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 5% v/v de MeOH/MeCl₂ contendo NH₄OH a 2% produz **8P** como um sólido branco (55 mg, 55%). LCMS (MH 676,4). Tempo de Retenção = 2,96 minutos. O produto é uma mistura de 2 Isômeros.

O composto **8P** foi separado nos únicos isômeros sobre HPLC Quiral (Coluna AD) coluna Analítica (Quiralpak DC 4,6x250). IPA/Hexanos a 40% contendo DEA a 0,2%:

Pico A (isômero A) eluído em 24,501 minutos. LCMS (MH 676,4). Tempo de Retenção (minutos) 2,96

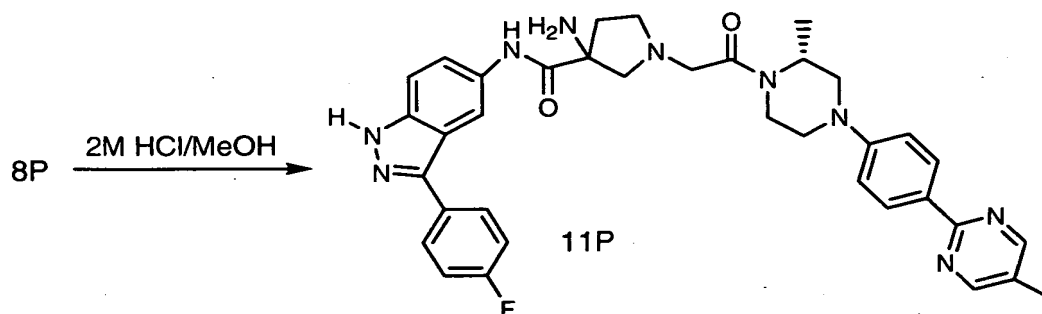


Isômero A (**9P**)

Pico B (isômero B) eluído em 33.036 minutos LCMS (MH 676,4) (**10P**)

EXEMPLO 363

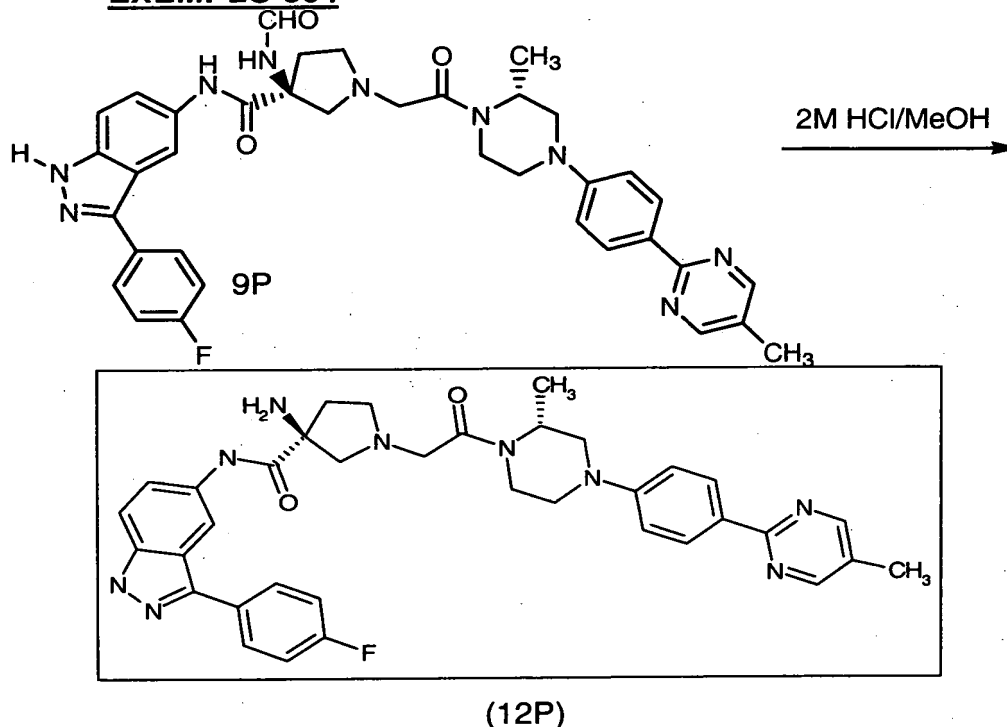
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-amino-1-(2-{2-metil-4-[4-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidina-3-carboxílico (**11P**)



Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como o Exemplo 361 exceto substituição do composto **6P** com uma quantidade equivalente de **8P**, o composto do título **11P** foi obtido como uma mistura de 2 isômeros. LCMS (MH 648). Tempo de Retenção = 2,90 minutos.

5

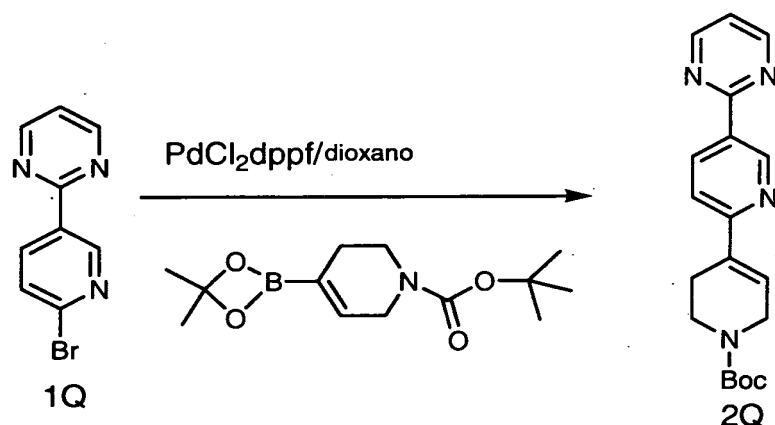
EXEMPLO 364



Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como no Exemplo 361 exceto a substituição do composto **6P** com uma quantidade equivalente do composto **9P** (isômero A, Exemplo 372), o composto do título **12P** foi obtido como um único isômero. LCMS (MH 648,4). Tempo de Retenção = 2,90 minutos.

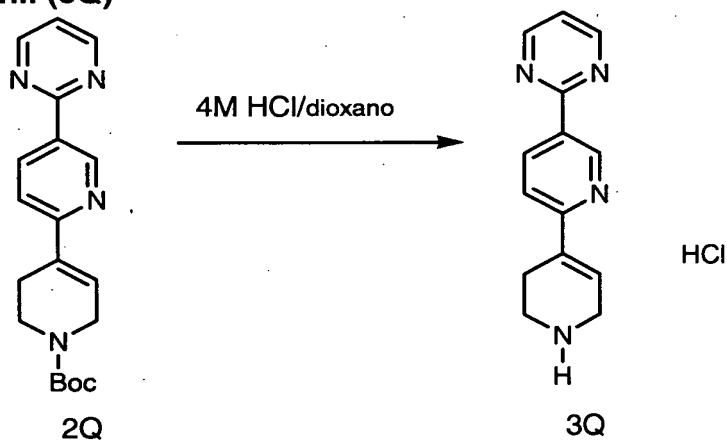
Preparação 35

Etapa 1: Preparação de éster de terc-butila de ácido 5-pirimidin-2-il-3',6'-diidro-2'H-[2,4'] bipiridinil-1'-carboxílico (2Q)



A mistura refluxada de 2-(6-Bromo-piridin-3-il)-pirimidine (**1Q**) (200 mg, 0,85 mmol), ácido N-terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetraidropiridina-4-borônico, éster de pinacol (290 mg, 0,93 mmol); Carbonato de Césio (500 mg, 1,538 mmol); PdCl₂dppf (30 mg) em dioxano/H₂O (10 ml v/v 4/1) durante 4 horas. Reação resfriada, em seguida solvente evaporado, Extraído com EtOAc (200 ml) lavado com H₂O (50 ml), secado sobre de MgSO₄, filtrado e o solvente evaporado produziu um sólido que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 30% v/v de acetona/hexanos produzindo **2Q** como um sólido branco (110 mg, 38%) ESMS (MH,339).

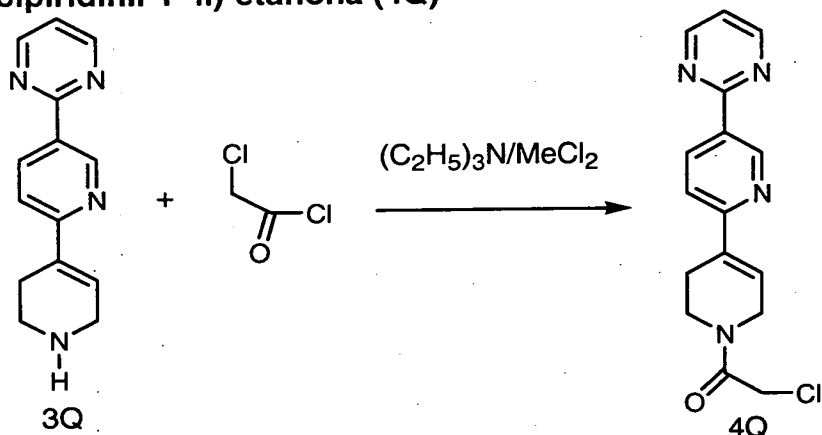
10 **Etapa 2: Preparação de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetraidro-**
[2,4'] bipyridinil (3Q)



Foi adicionado 4M de HCl/dioxano (5 ml) a solução de éster de *tert*-butila de ácido 5-Pirimidin-2-il-3',6'-diidro-2'-H-[2,4'] bipyridinil-1'-carboxílico (**2Q**) (110 mg, 0,325 mmol) em MeCl₂ (5 ml) a temperatura ambiente, em seguida agitado durante 4 horas. O solvente evaporou-se. Foram adicionados MeCl₂ (100 ml), H₂O (50 ml) e NaOH a 10% (3 ml). A camada

orgânica foi separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e solvente evaporado produzindo **3Q** como um sólido branco (90 mg, 100%) ESMS (MH, 239) LCMS (MH, 239). Tempo de Retenção = 1,53 minuto.

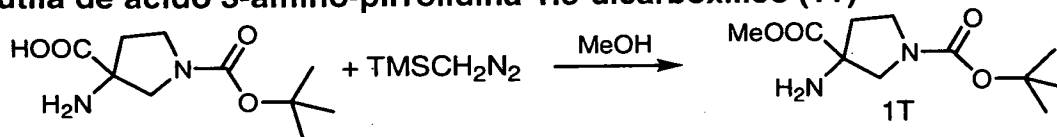
Etapa 3: Preparação de 2-cloro-1-(5-pirimidin-2-il-3',6'-diidro-2'H-[2,4'] bipiridinil-1'-il)-etanona (4Q)



Foi adicionado cloreto de cloroacetila (0,35 g, 4,39 mmols) em MeCl_2 (15 ml) a uma solução de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetraidro-[2,4'] bipiridinil (**3Q**) (0,4 g, 1,68 mmol) e trietilamina (0,4 g, 2,87 mmols) em MeCl_2 (10 ml) a 0°C , em seguida agitado durante duas horas a 0°C . Foi adicionado solução de NaHCO_3 saturada e agitada uma hora adicional a 0°C . MeCl_2 (100 ml) foi adicionado, a camada orgânica separada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado produzindo **4Q** como um sólido amarelo claro (0,53 g, 100%) ESMS (MH 315).

EXEMPLO 365

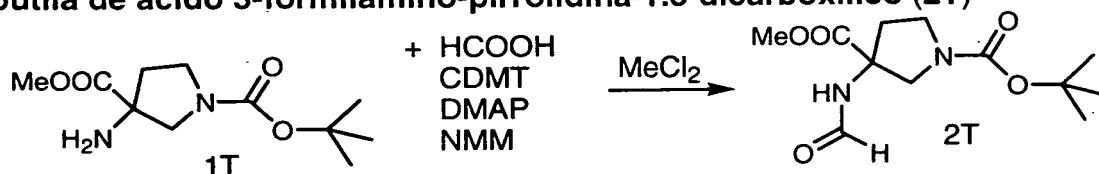
Etapa 1: Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-amino-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (1T)



Foi adicionado (trimetilsilil)-diazometano (2M em hexanos: 15 ml, 30 mmols) a uma solução de éster de 1-terc-butila de ácido 3-amino-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (900 mg, 3,9 mmols) em MeOH (5 ml) a temperatura ambiente. Agitado durante 10 minutos em seguida o solvente produziu **1T** como um óleo (0,9 g, 98%).

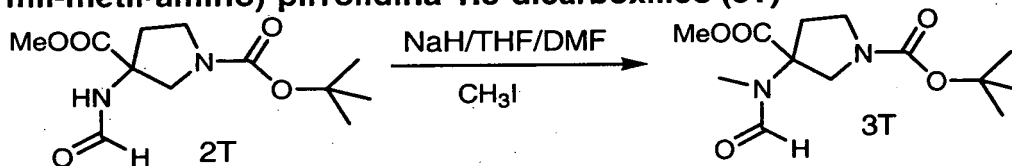
Etapa 2: Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-

butila de ácido 3-formilamino-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (2T)



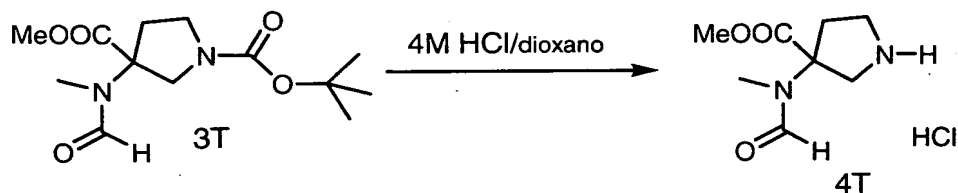
- Foi adicionado ácido fórmico (200 mg, 4,34 mmols) a uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-amino-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (1T) (900 mg, 3,688 mmols); 2-Cloro-4,6-dimetóxi-1.3,5-Triazina (CDMT) (800 mg, 4,556 mmols); DMAP (20 mg), e NMM (400 mg, 4 mmols) a temperatura ambiente, em seguida agitado durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com MeCl₂ (200 ml), lavado com H₂O (50 ml), secado sobre MgSO₄, filtrado e solvente evaporado produziu um sólido que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com MeOH/MeCl₂ a 5% contendo NH₄OH a 2% produzindo 2T como um sólido branco (725 mg, 72%) LCMS (MH 273). Tempo de Retenção = 2,53 minutos.

Etapa 3: Preparação de éster de 1-terc-butila de ácido 3-(formil-metil-amino)-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (3T)



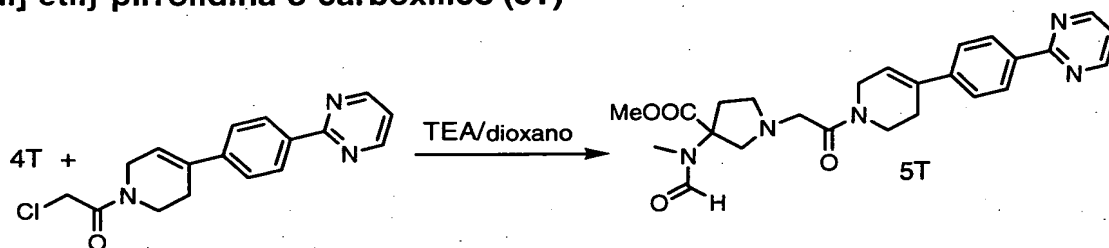
- Hidreto de sódio (60% em óleo) (10 mg, 0,25 mmol) foi adicionado a uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-formilamino-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (2T) (50 mg, 0,183 mmol) em THF (3 ml). DMF (1 ml) foi adicionado e agitado durante uma hora. Iodeto de metila (0,1 ml, 1,60 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com EtOAc (50 ml), lavado com H₂O (20 ml), secado sobre MgSO₄, filtrado e solvente evaporado produziu um resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com MeOH/MeCl₂ a 3% produzindo 3T (50 mg, 94%). LCMS (MH 287). Tempo de Retenção = 2,77 minutos.

- Etapa 4: Preparação de cloridrato de éster de metila de ácido 3-(formil-metil-amino)-pirrolidina-3-carboxílico (4T)**



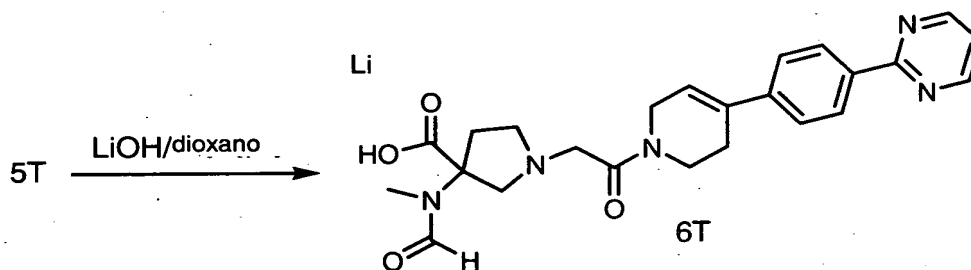
Foi adicionado 4M de HCl/dioxano (2 ml) a uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-(Formil-metil-amino)-pirrolidina-1.3-dicarboxílico (**3T**) (50 mg, 0,175 mmol) em MeCl₂ (2 ml) a temperatura ambiente em seguida agitado durante uma hora. O solvente foi evaporado produzindo **4T** como um sólido branco (45 mg, 100%) ESMS (MH 187).

Etapas 5: Preparação de éster de metila de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (5T**)**



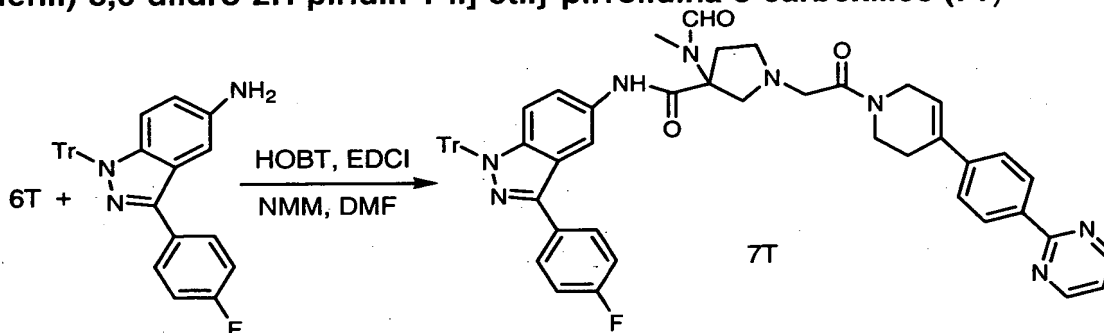
Foi adicionado Trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmols) a uma solução de Cloridrato éster de metila de ácido (3-(formil-metil-amino)-pirrolidina-3-carboxílico (**4T**) (90 mg, 0,405 mmol) e 2-Cloro-1-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etanona (140 mg, 0,447 mmol) em dioxano (5 ml) a temperatura ambiente em seguida agitada a 90 °C durante 5 horas. A reação foi resfriada e solvente evaporado produzindo um resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com MeOH/MeCl a 7% contendo NH₄OH a 2% produzindo **5T** como um sólido branco (100 mg, 53%) ESMS (MH 464).

Etapas 6: Preparação de Sal de lítio de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (6T**)**



Foi adicionado Monoidrato de Hidróxido de Lítio (13 mg, 0,22 mmol) a uma solução de éster de metila de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**5**) (100 mg, 0,2159 mmol) em dioxano (3 ml), em seguida agitado durante 4 horas a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado produzindo **6T** como um sólido branco (95 mg, 98%) LCMS (MH 450,2). Tempo de Retenção = 2,15 minutos.

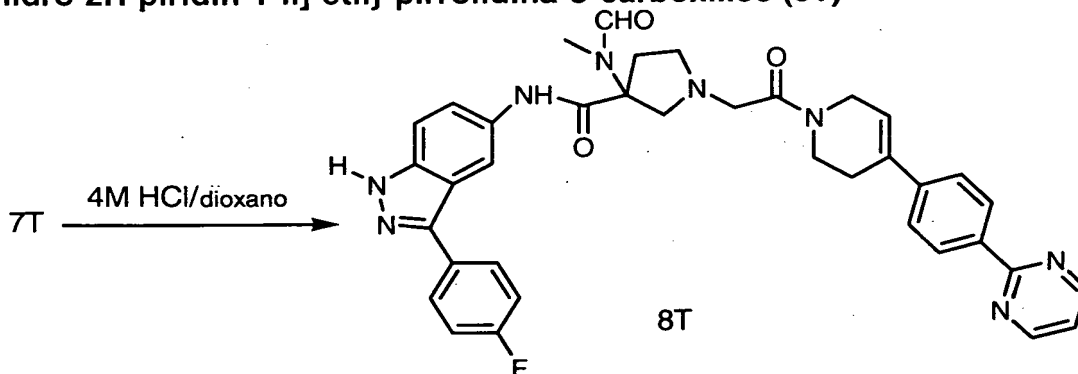
Etapa 7: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(Formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (7T**)**



Foi adicionado EDCI.HCl (75 mg, 0,39 mmol) e HOBT.H₂O (50 mg, 0,37 mmol) a uma solução de 3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-ilamina (110 mg, 0,234mmol) e Sal de lítio de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**6T**) (95 mg, 0,211 mmol) em DMF (2 ml) e NMM (0,1 ml) a temperatura ambiente, em seguida agitados durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com MeCl₂ (50 ml), lavado com H₂O (20 ml), secado sobre MgSO₄, filtrado e solvente evaporado produzindo um resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com v/v 9:1 EtOAc: Hexano produzindo **7T** como um sólido branco (89 mg, 44%) ESMS (MH 901).

Etapa 8: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida

de ácido 3-(Formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (8T)



Foi adicionado 4M de HCl/dioxano (2 ml) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1-Tritil-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (7T) (89 mg, 0,098 mmol) em MeCl₂ (2 ml) a temperatura ambiente, em seguida agitado durante duas horas. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com MeCl₂ (50 ml), H₂O (25 ml) e 3M de NaOH (2 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e solvente evaporado produziu um sólido. Hexanos (2 x 50 ml) foi adicionado e o sobrenadante decantado. O sólido residual foi secado produzindo 8T como um sólido branco foi secado (55 mg, 84%) LCMS (MH 659). Tempo de Retenção = 2,98 minutos.

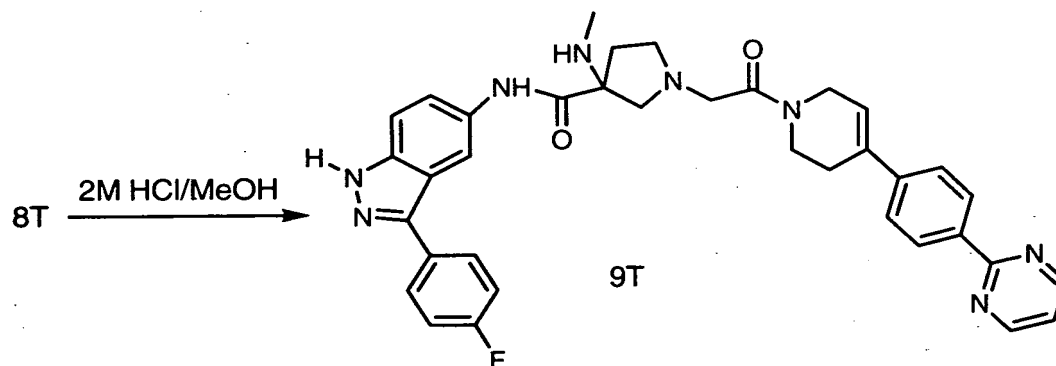
8T é uma mistura de 2 Enantiômeros que separados sobre um quiralpak AD (4,6x250) eluição de coluna com 60:40 Hex:IPA contendo 0,2% DEA. Taxa de fluxo = 0,9 ml/minuto.

Pico A eluído em 29,52 minutos.

Pico B eluído em 35,5 minutos.

EXEMPLO 366

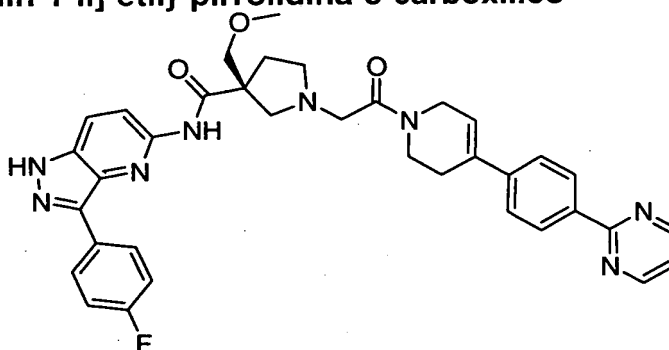
Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-metilamino-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (9T)



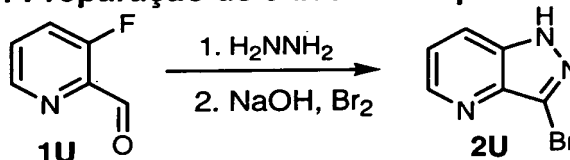
Foi adicionado 2M de HCl a (2 ml) a uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida de ácido 3-(formil-metil-amino)-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico (**8T**) (11 mg, 0,017 mmol) em MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 dias. Evaporado solvente foi adicionado H₂O (20 ml), basificado com NaOH a 1N (2 ml), e extraído com MeCl₂ (50 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado produzindo o resíduo que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com MeCl₂/MeOH a 10% produzindo **9T** (5 mg) ESMS (MH 631)

EXEMPLO 367

Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



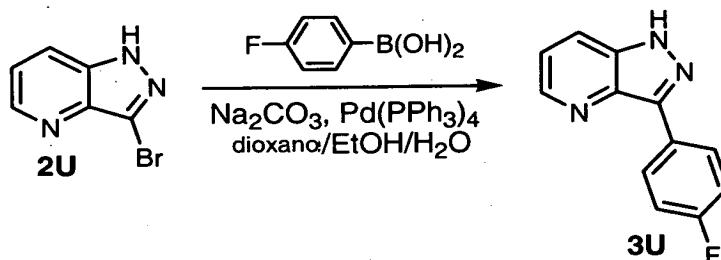
Etapa 1: Preparação de 3-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Uma mistura de 3-flúor-2-formilpiridina (1,0 g, 8,0 mmols) em 2 mL de hidrazina anidrosa foi aquecida a 110°C e agitada durante a noite. A

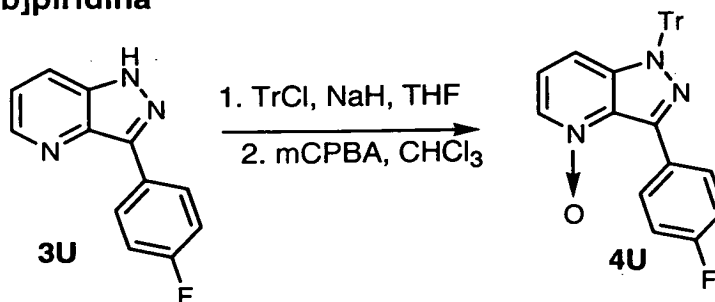
reação foi despejada à uma água gelada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada e concentrada para produzir óleo bruto (0,5 g) que foi subsequentelemente dissolvido em 10 mL de solução de NaOH (2 N). A esta foi adicionado bromo (0,6 g, 3,7 mmols) em 5 mL de solução de NaOH (2 N) gota a gota. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e interrompida bruscamente por adição de NaHSO₃ (0,06 g), em seguida solução de HCl (6 mL, 4 N). Um sólido foi precipitado, filtrado e secado a ar para produzir **2U** (0,66 g).

Etapa 2: Preparação de 3-(4-flúor-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



Uma mistura de **2U** (480 mg, 2,45 mmols), Pd(PPh₃)₄ (141 mg, 0,122 mmol), ácido 4-fluorofenilborônico (412 mg, 2,94 mmols) e solução de carbonato de sódio (2,4 mL, 2 M, 4,90 mmols) em 5 mL de dioxano/EtOH/H₂O (7:3:2) foi submetido á microondas 150°C durante 10 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada, concentrada e purificada através de cromatografia de coluna para produzir **3U** (362 mg).

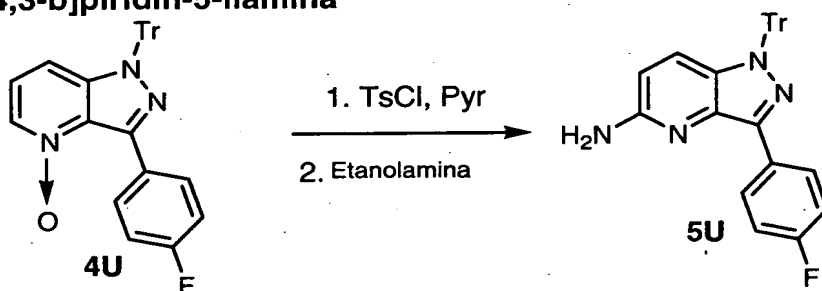
Etapa 3: Preparação de 4-óxido de 3-(4-flúor-fenil)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



A uma solução de **3U** (362 mg, 1,46 mmol) em 8 mL de THF foi adicionado NaH (96 mg, 60%, 2,40 mmols) a 0°C seguido por adição de clorotritenilmetano (570 mg, 2,04 mmols). A reação foi agitada em temperatura

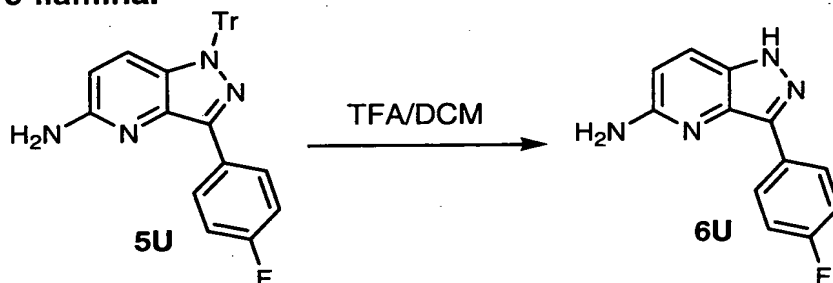
ambiente durante 1,5 hora e interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, secada e concentrada para produzir o produto bruto aduzido. A uma solução do aduzido de tritila (260 mg, 0,57 mmol) em clorofórmio foi adicionado mCPBA (216 mg, 0,86 mmol). A reação foi aquecida a refluxo durante 6 horas diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi secada, concentrada e purificada através de cromatografia de coluna para produzir **4U** (169 mg).

Etapa 3: Preparação de 3-(4-Fluorofenil)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilamina



A uma solução de **4U** (138 mg, 0,293 mmol) em 2 mL de piridina foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (67 mg, 0,352 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e o solvente foi evaporado. Ao resíduo bruto foi adicionado 3 mL de amina de etanol. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e despejada à gelo. O sólido amarelo foi coletado através de filtragem e secado a vácuo para produzir **5U** (117 mg).

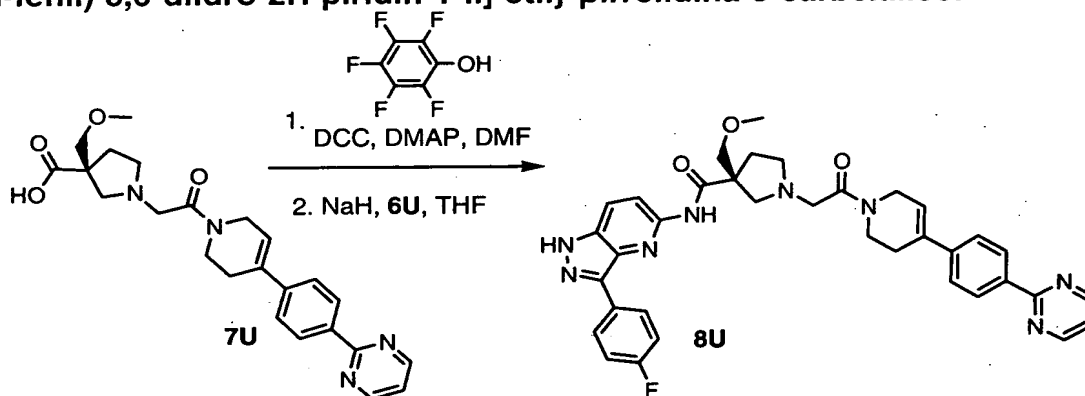
Etapa 4: Preparação de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilamina.



Uma solução de **5U** (112 mg, 0,238 mmol) em 2 mL de TFA/DCM (1:1) foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora e foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna

para produzir **6U** (48,1 mg).

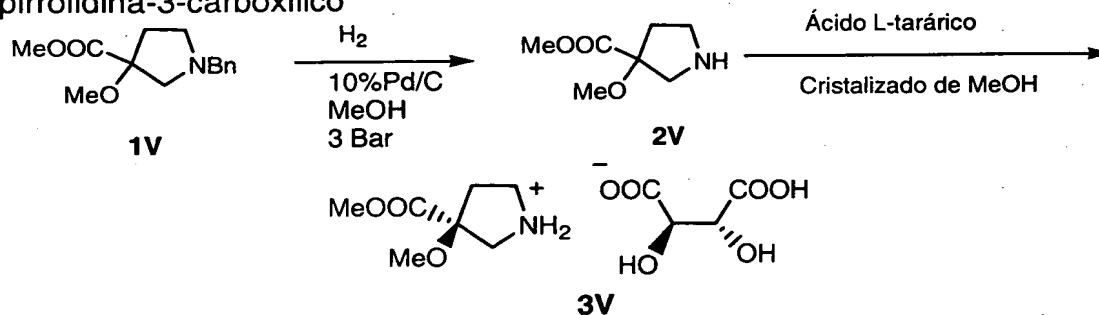
Etapla 5: Preparação de [3-(4-flúor-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-amida de ácido 3-metoximetil-1-{2-oxo-2-[4-(4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridin-1-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico.



- 5 A uma solução de **7U** (veja, Exemplo 336, 150 mg, 0,283 mmol), pentafluorofenol (61,8 mg, 0,336 mmol) e DMAP (51,3 mg, 0,42 mmol) em DMF foi adicionado dicicloexilcarbodiimida (0,34 mL, 1 M em DCM, 0,336 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna
- 10 para produzir o éster correspondente. A uma solução de **6U** (62 mg, 0,364 mmol) em THF a 0 °C foi adicionado NaH (16,0 mg, 0,437 mmol) e agitado a 0°C durante 0,5 hora. A esta mistura foi adicionado o éster de pentafluorofenila e agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. A reação foi interrompido bruscamente por adição de solução de cloreto de amônio. A mistura
- 15 resultante foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa para produzir **8U** (16,9 mg).

Preparação 36

Resolução salina quiral de éster de metila de ácido 3-metóxi-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução do composto **1V** (660 mg, 2,65 mmols) em MeOH (30 ml) foi carregado Pd/C a 10% (80 mg). A mistura foi hidrogenada a 0,3 MPa (3 bar) durante a noite empregando-se mecanismo de Parr padrão, filtrada e lavada com MeOH várias vezes.

- 5 À solução de metanol (20 ml) contendo **2V** (1,32 mmol) foi adicionado ácido L-tartárico (180 mg, 1,2 mmol), e o sólido foi extraído em solução por sonicação. O solvente foi removido sob pressão reduzida para um resíduo ao qual MeOH (3 ml) foi adicionado e a solução foi deixada descansar a -20°C durante a noite sem atrapalhar. Cristais formaram-se e MeOH foi
- 10 removido por pipeta e os cristais foram enxaguados duas vezes com MeOH. A re-cristalização de MeOH produziu 200 mg do complexo **3V**.

EXEMPLOS 368 a 383

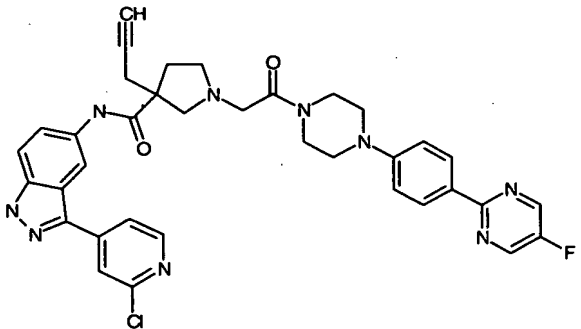
Seguindo-se procedimentos essencialmente similares aos exemplos descritos acima, os compostos na Tabela 20 são preparados.

15 **Tabela 20**

Exemplo

Composto

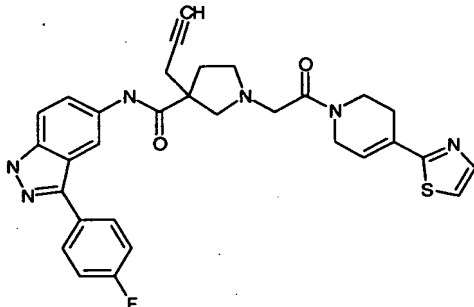
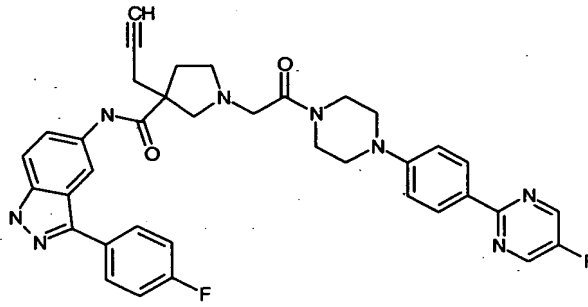
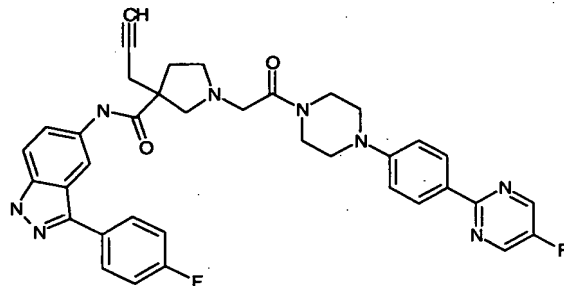
Tempo de retenção (minutos)

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
368		678,4	3,18

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
369		566,3	1,8
370		565,3	2,14
371		579,3	2,24
372		674,4	2,74

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
373		662,4	2,68
374		585,3	2,9
375		595,3	2,78
376		661,4	3,16

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
377		582,4	2,23
378		581,3	2,65
379		658,4	2,61
380		599,3	3,45

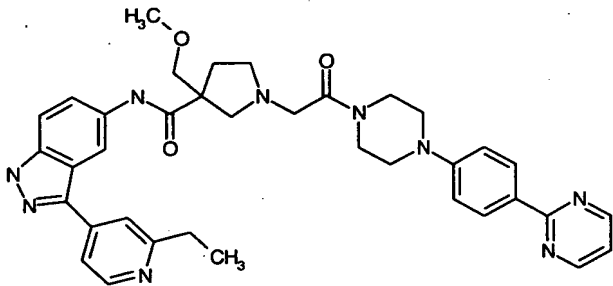
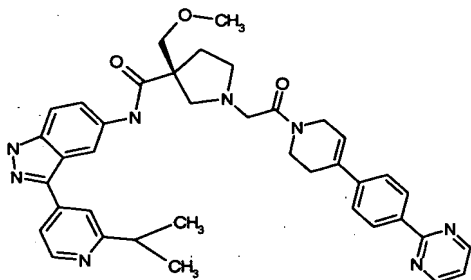
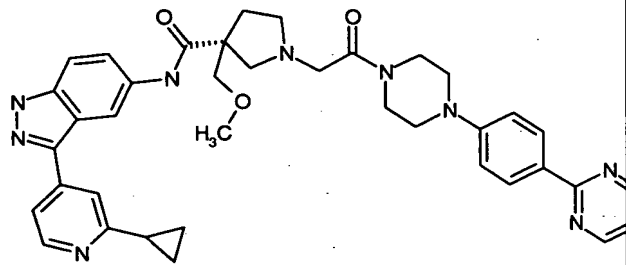
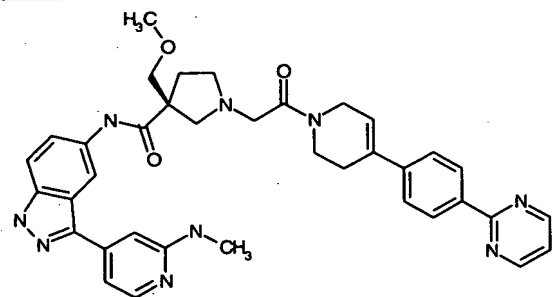
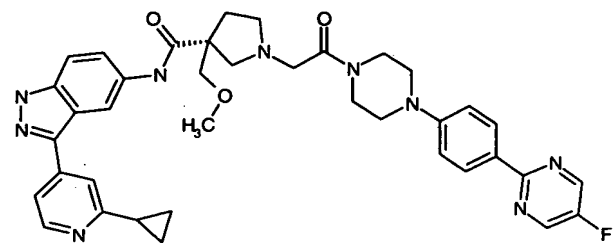
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
381		569,3	2,62
382		661,4	3,21
383		661,4	3,16

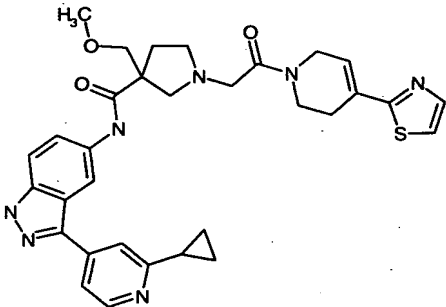
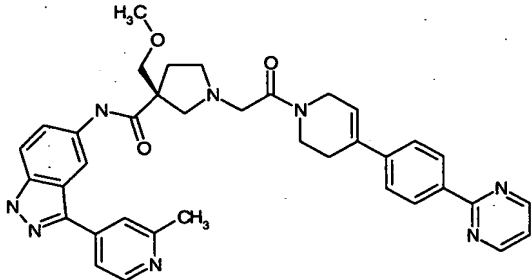
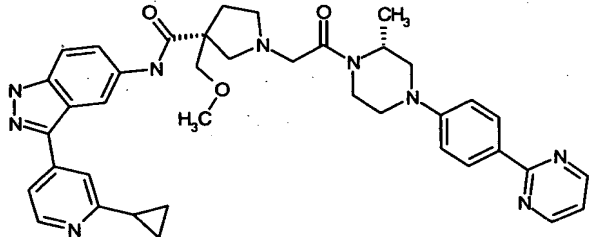
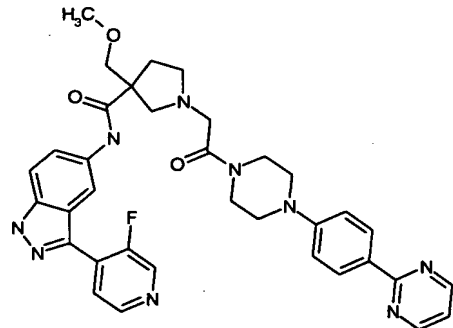
EXEMPLOS 384 a 436

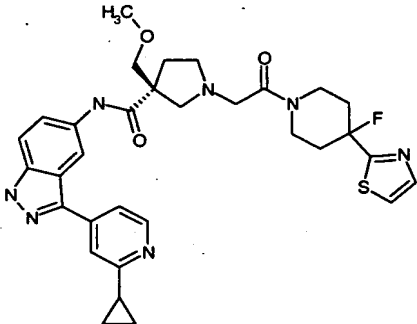
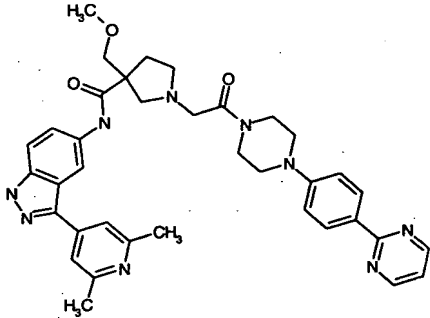
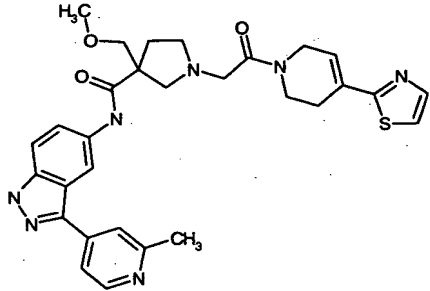
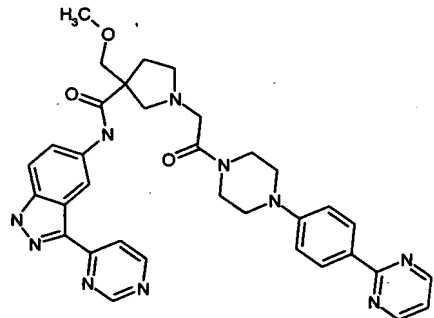
Seguindo procedimentos essencialmente similares aos exemplos descritos acima, os compostos na Tabela 21 são preparados.

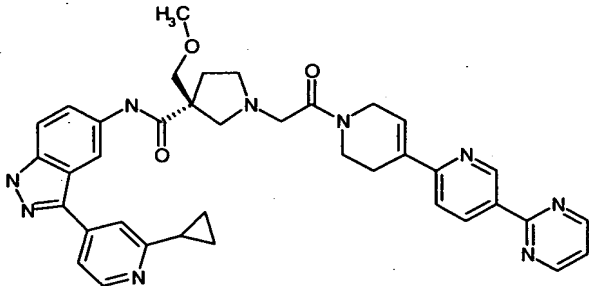
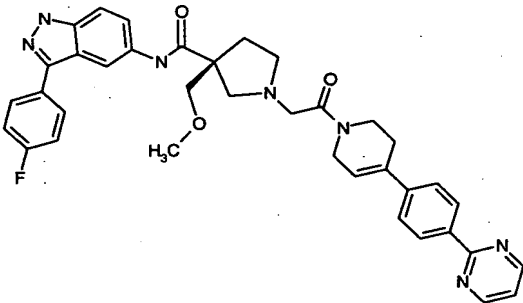
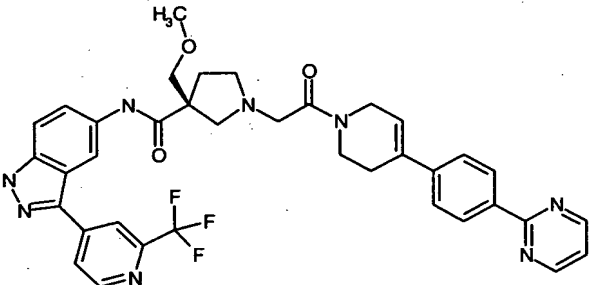
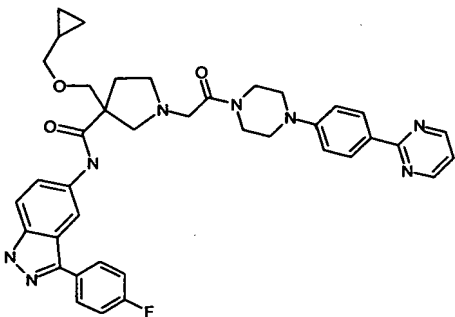
Tabela 21

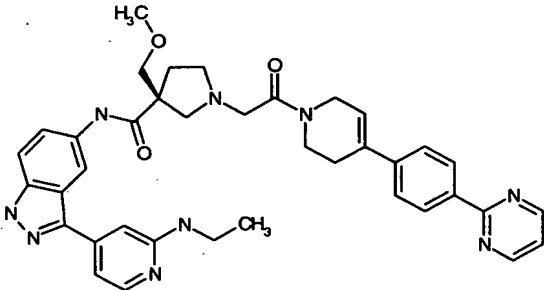
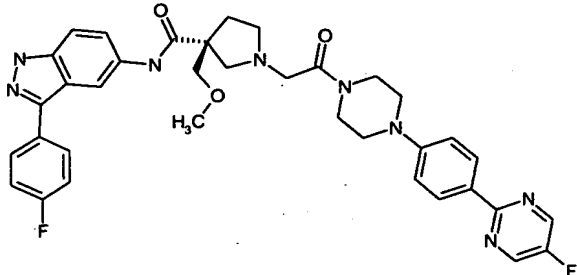
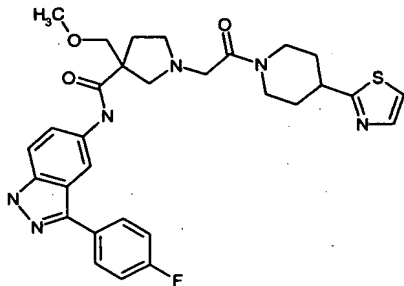
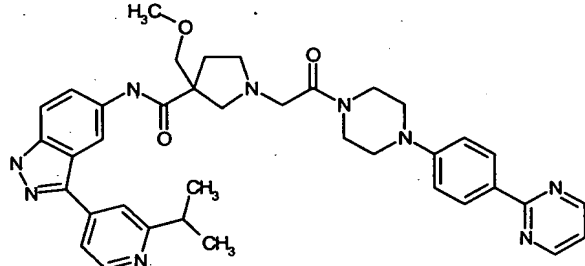
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
384		629,2	2,94
385			
386		598,25	2,67
387		650,3	3,55

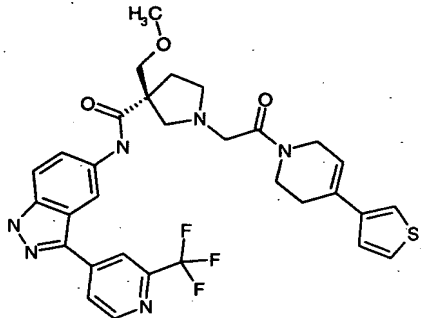
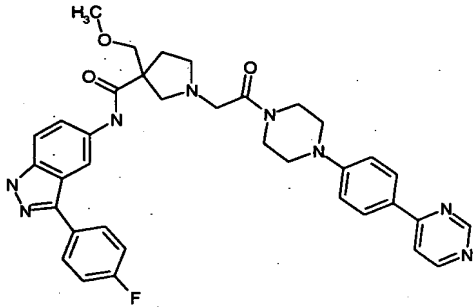
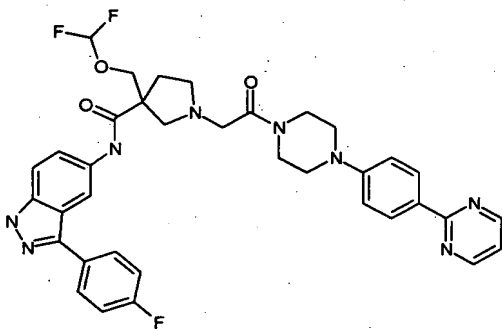
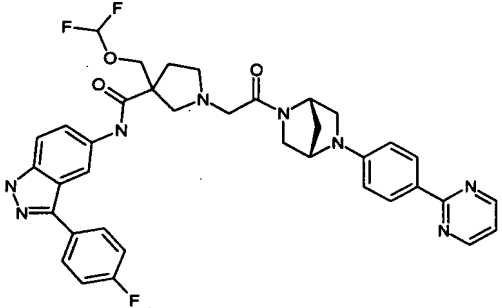
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
388			
389		669	2,34
390		672,34	2,88
391			
392		690,32	3,26

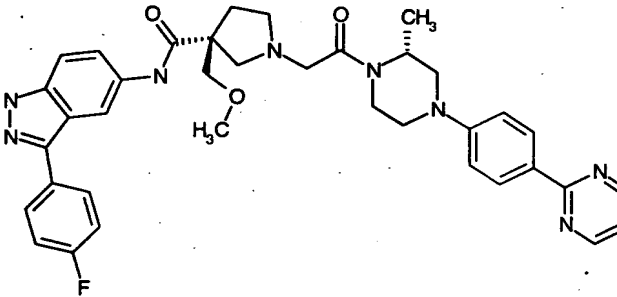
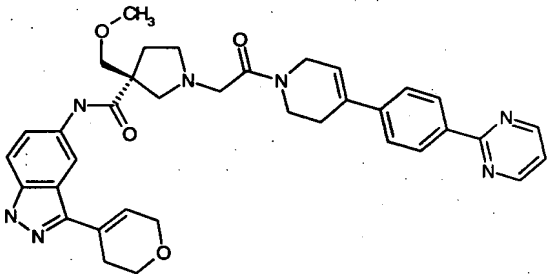
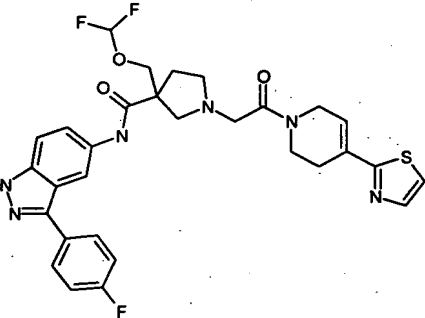
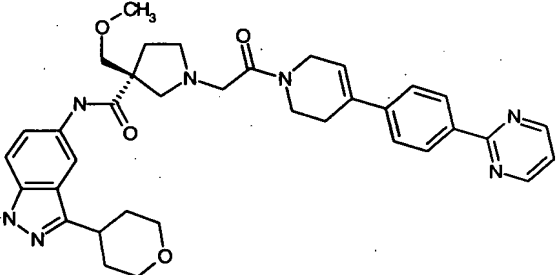
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
393		598,4	2,61
394		643,4	2,38
395		686,35	3,1
396		650,3	3,09

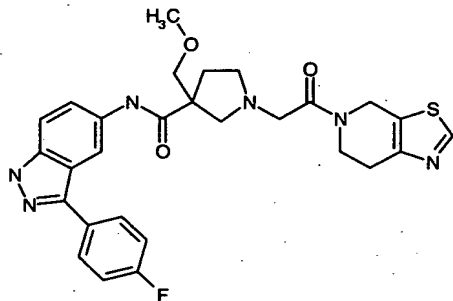
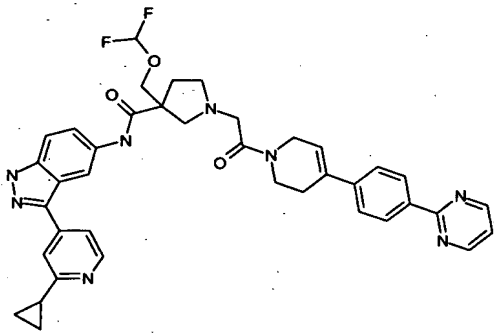
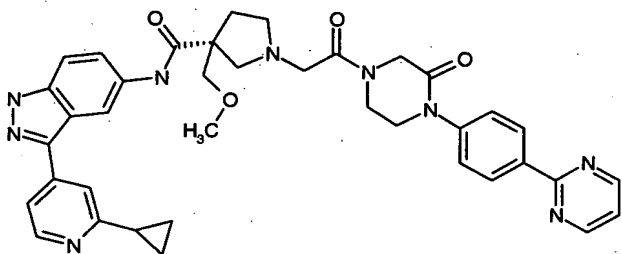
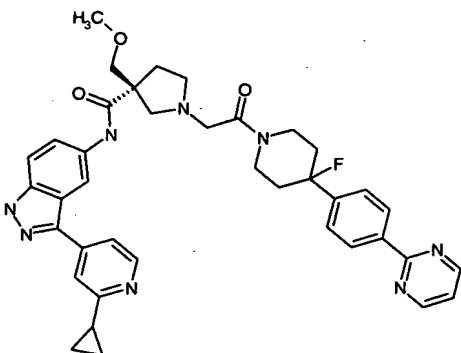
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
397		618,3	2,31
398		660,4	2,21
399		572,13	2,45
400		633,3	3,11

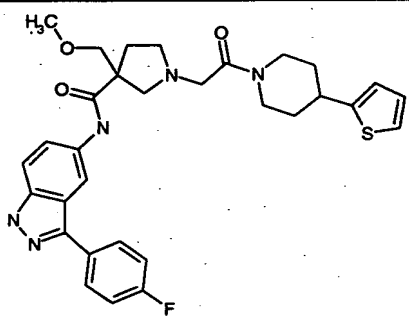
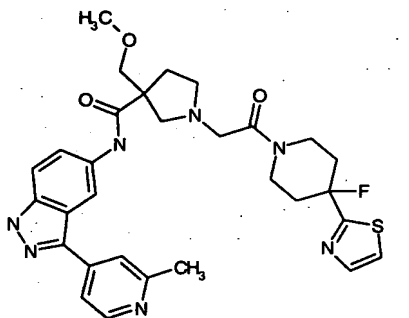
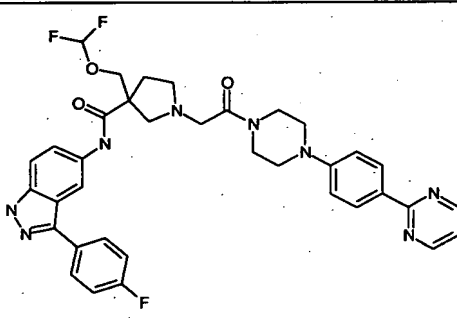
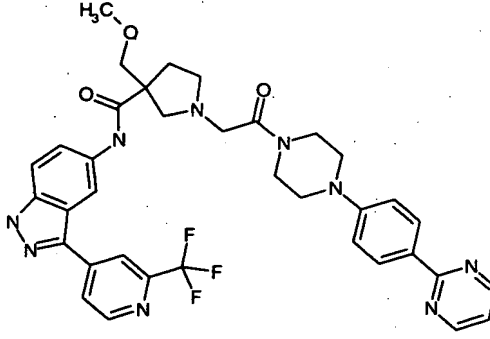
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
401		670	2,11
402		640	3,1
403		697	3,15
404		689	3,05

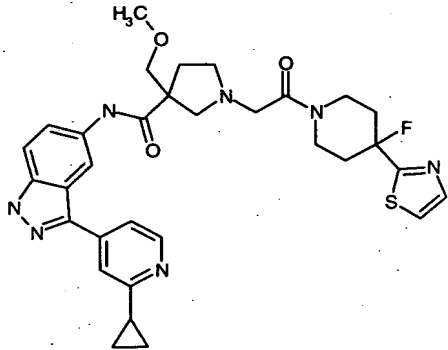
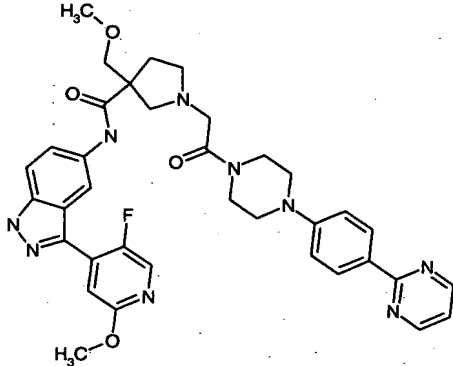
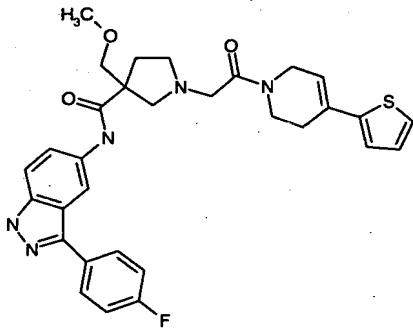
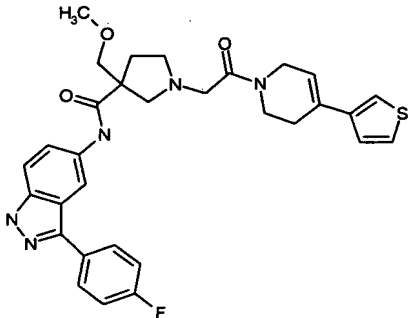
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
405		672	2,38
406		667,28	3,98
407			
408			

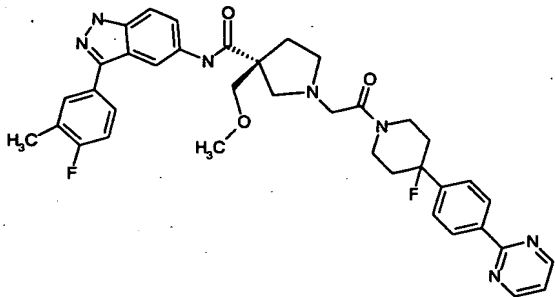
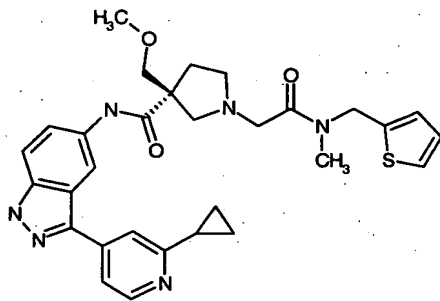
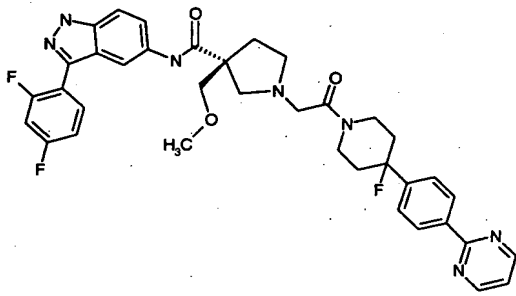
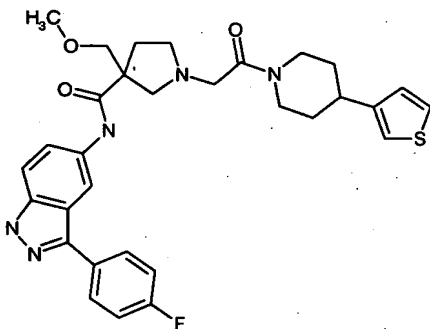
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
409		625,3	3,15
410		686,2	3,55
411		685,2	4
412		697,4	3,85

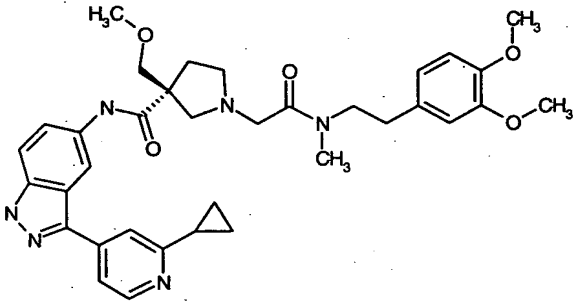
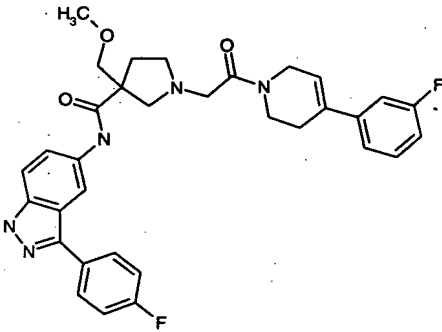
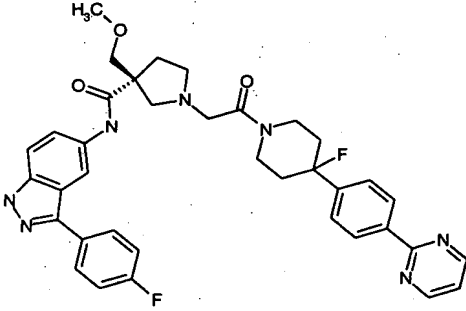
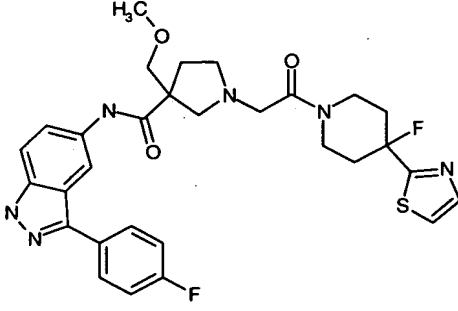
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
413		663,31	3,8
414		634,3	3,53
415		611,4	3,75
416		636,32	3,46

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
417		549,2	3,42
418		705,5	3,2
419		686,31	2,64
420		689,4	2,47

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
421		576,2	4,3
422		592,3	1,8
423		685,2	4
424		700,4	2,72

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
425		618,3	2,25
426		680,4	3,74
427		574,22	4,06
428		574,22	4,04

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
429		680,4	3,35
430		559,4	2,61
431 1376872		684,4	2,94
432 1338111		575,2	4,3

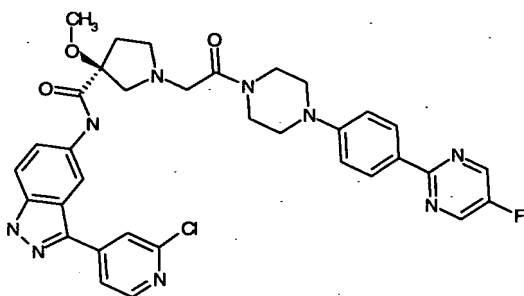
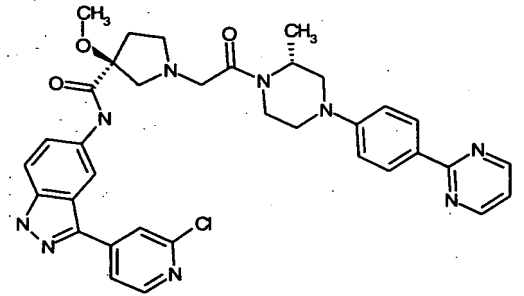
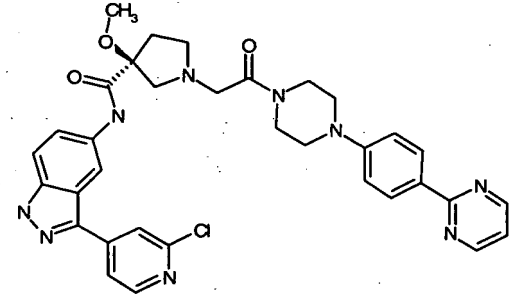
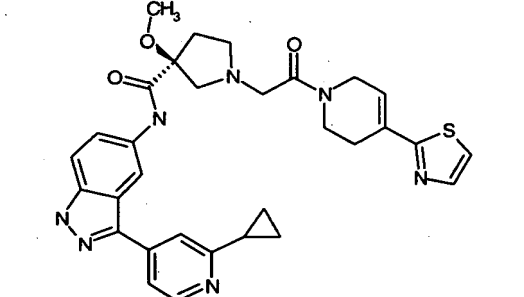
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
433		627,4	2,7
434		586,1	4,2
435		666,4	3,23
436		595,3	2,88

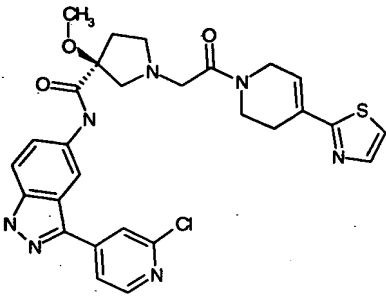
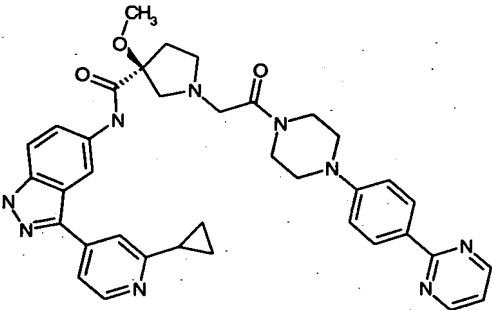
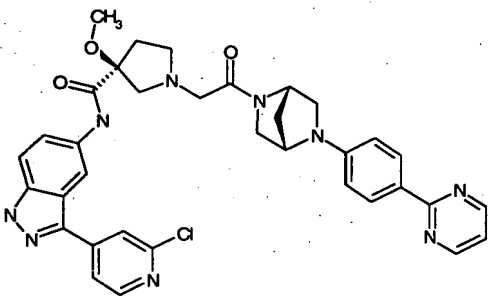
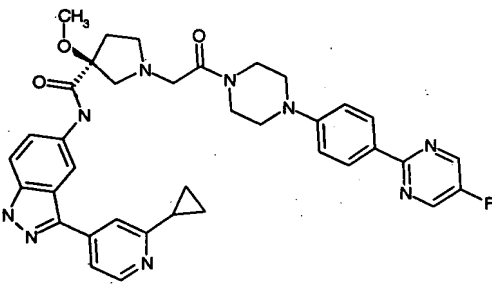
EXEMPLOS 437-509

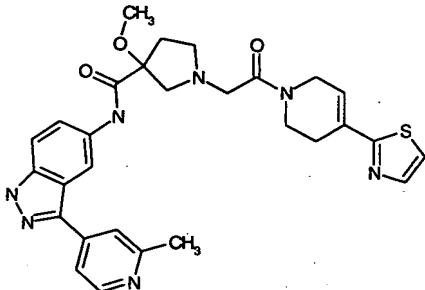
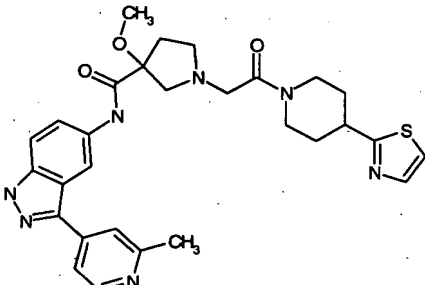
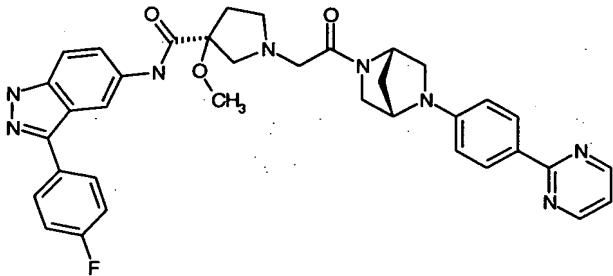
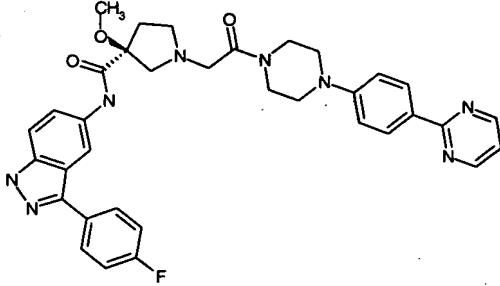
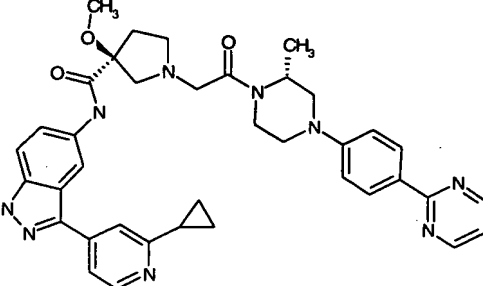
Segundo procedimentos essencialmente similares aos exemplos descritos acima, os compostos na Tabela 22 são preparados.

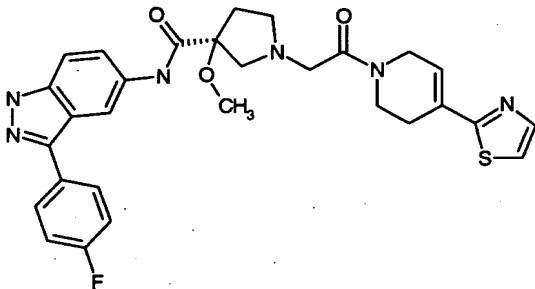
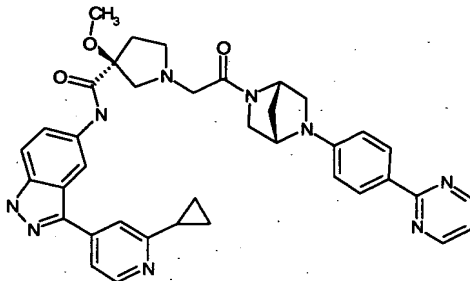
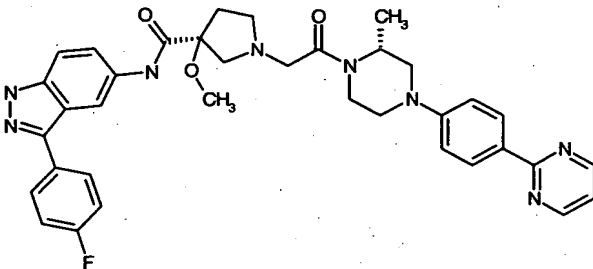
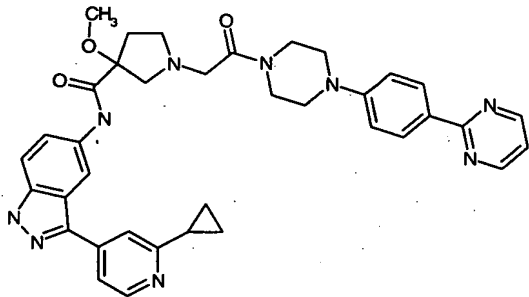
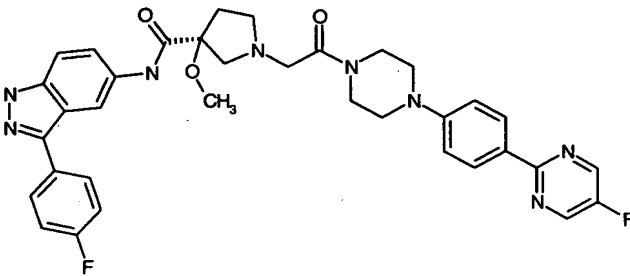
Tabela 22

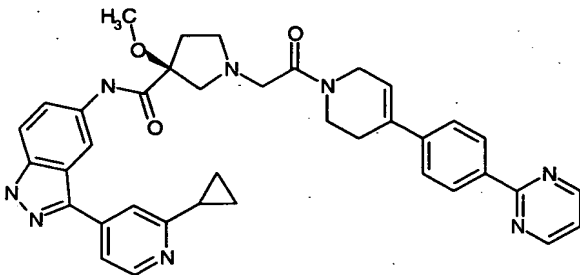
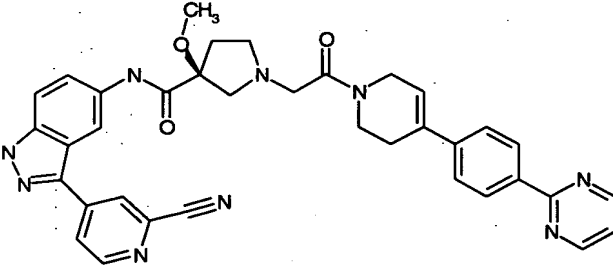
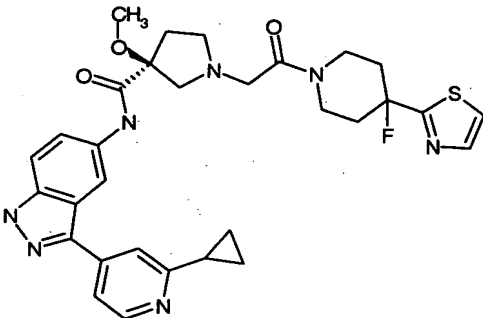
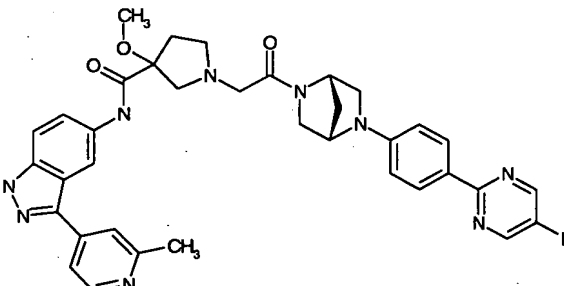
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
437		646, 4	1,85
438		612, 3	2,7
439		720, 4	2,12
440		557, 3	2,34

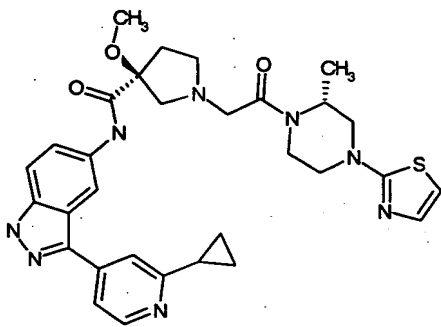
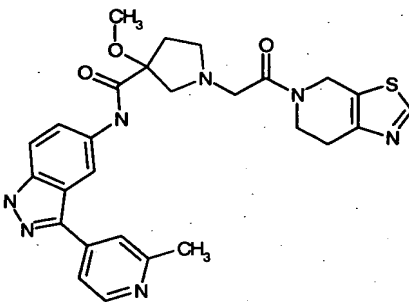
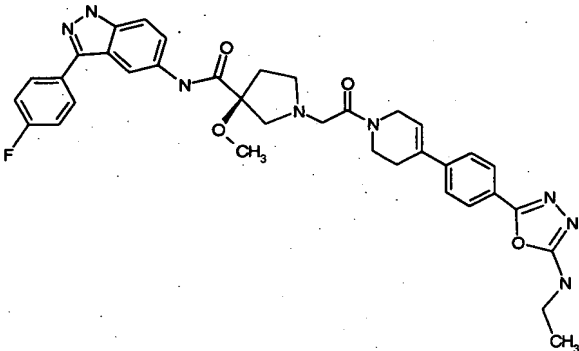
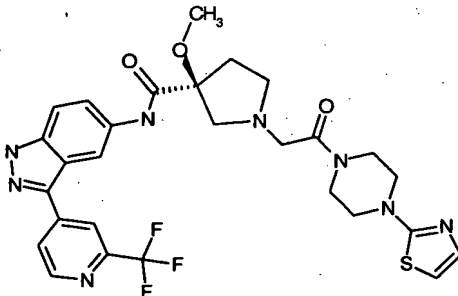
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
441		670, 4	4,03
442 136419 9		666, 4	3,81
443		652, 3	3,63
444		584, 3	2,64

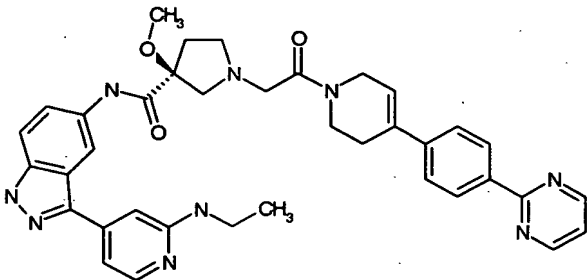
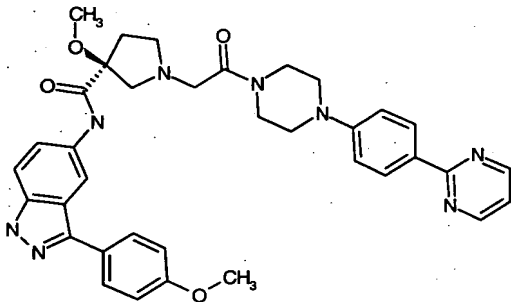
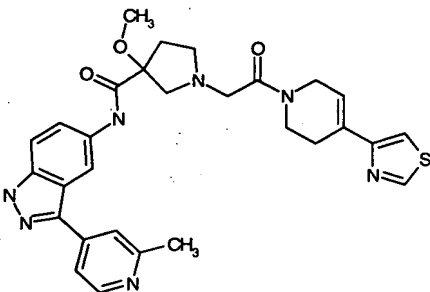
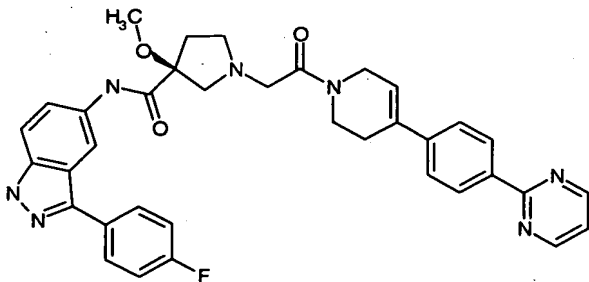
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
445		578, 3	3,4
446		658, 4	2,96
447		664, 3	3,55
448		676, 4	3,27

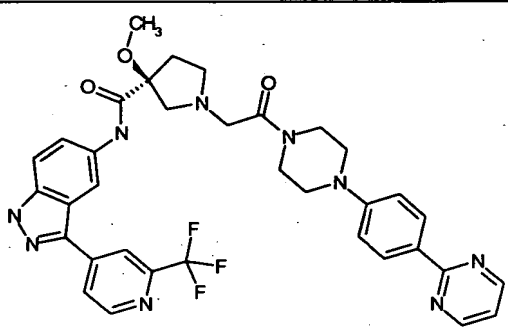
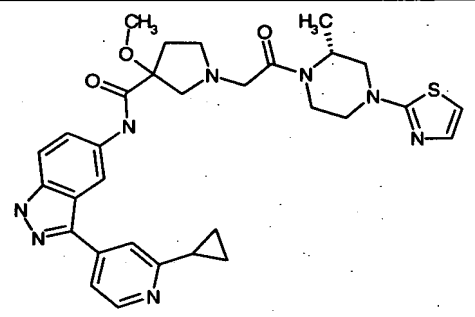
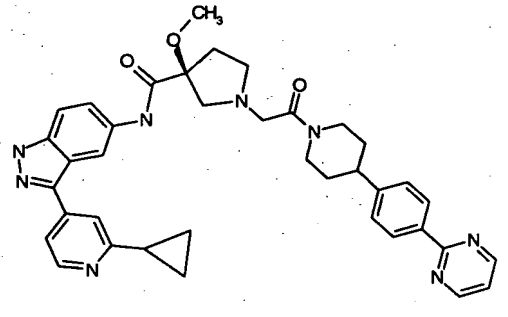
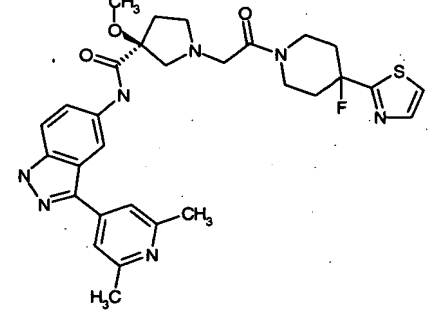
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
449		558, 2	2,35
450		560, 3	2,27
451		647, 1	3,81
452		672, 4	3,07
453		658, 4	2,88

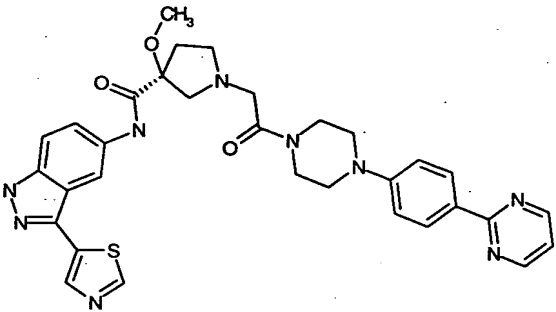
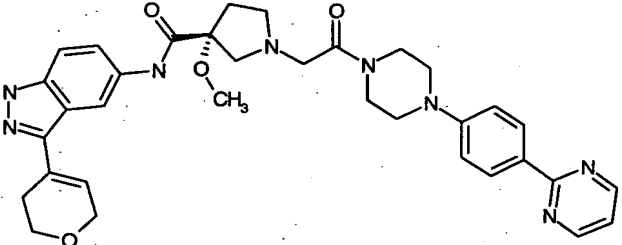
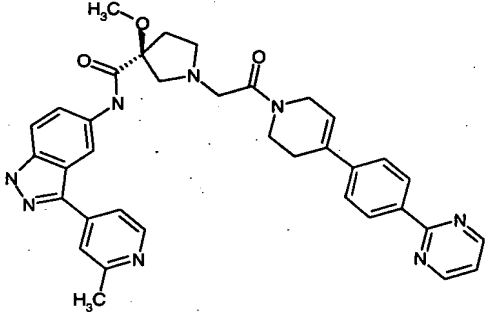
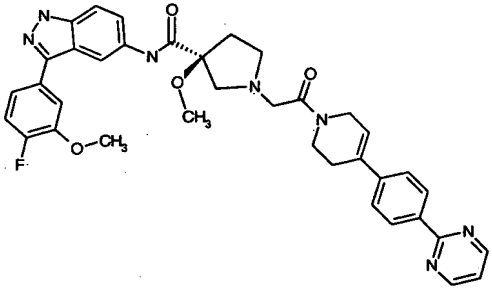
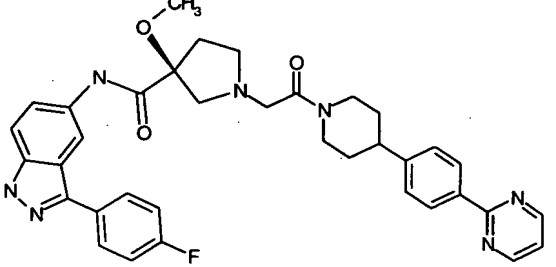
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
454		561, 1	3,67
455			
456		649, 3	4,09
457			
458			

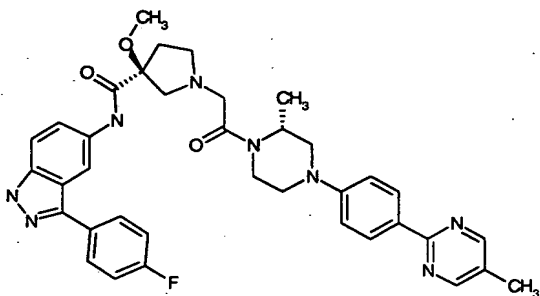
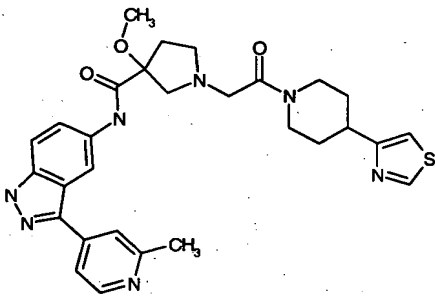
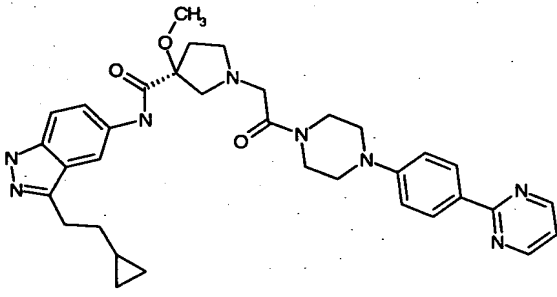
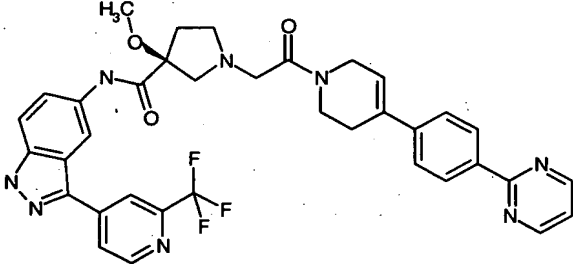
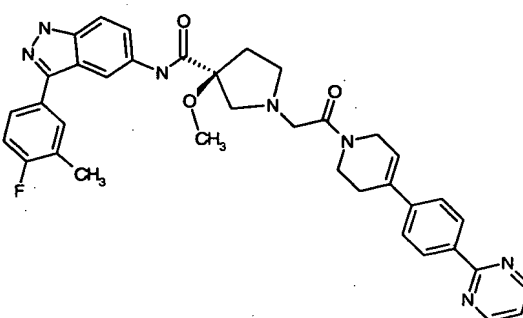
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
459		655	2,11
460		640	2,75
461 137541 7		604, 3	2,19
462		662, 2	3,04

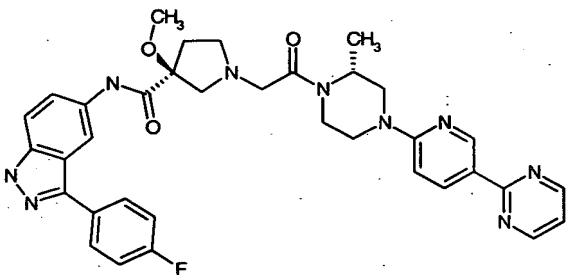
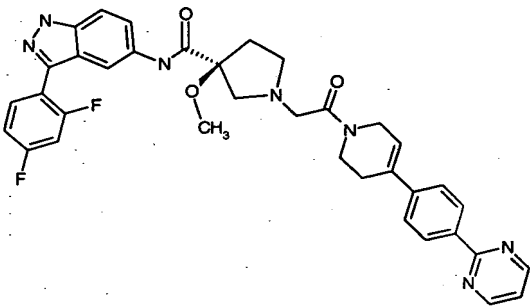
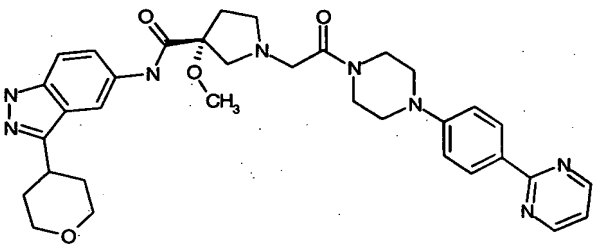
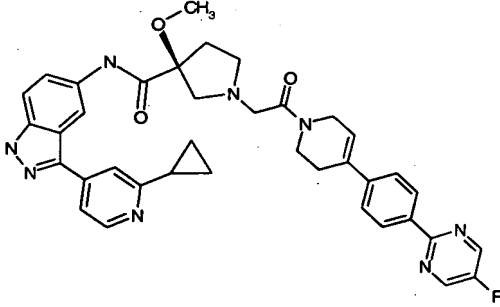
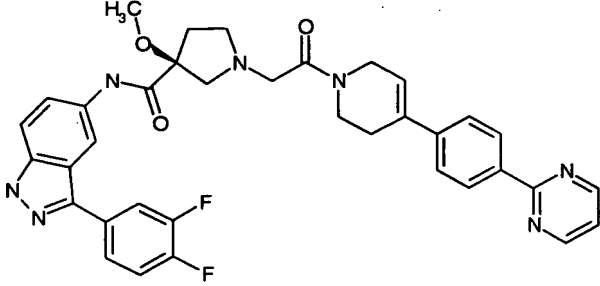
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
463		647, 4	3,73
464			
465		665	2,6
466		615, 3	2,24

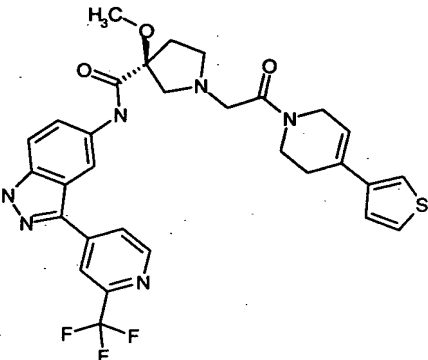
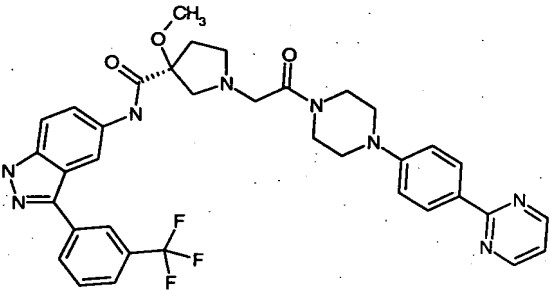
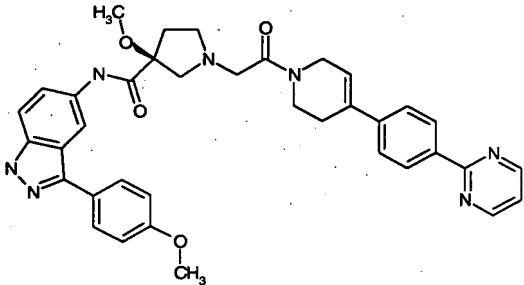
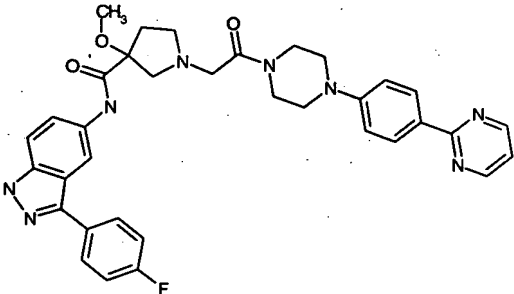
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
467		658	2,28
468			
469		558, 1	2,35
470		632	3,09

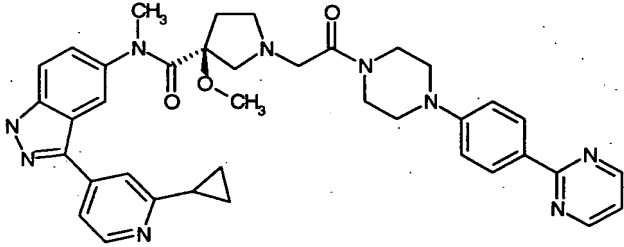
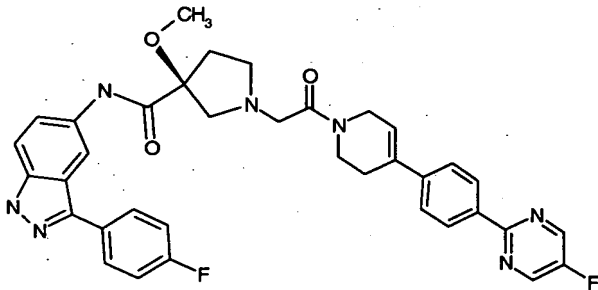
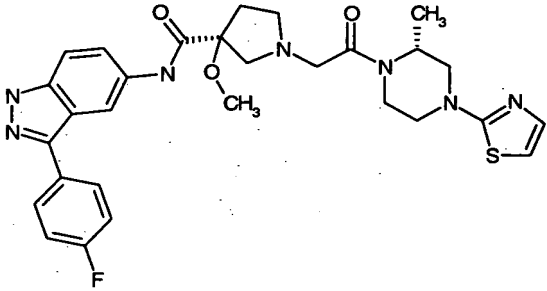
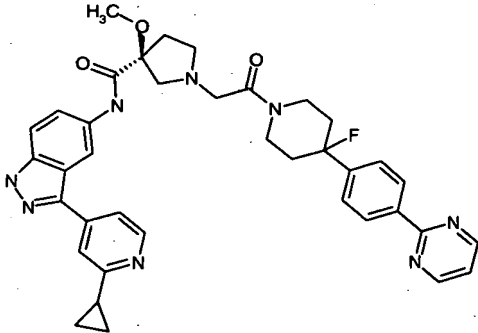
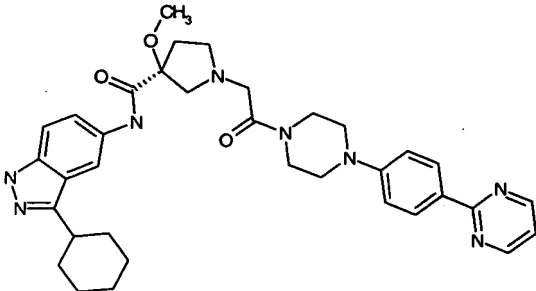
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
471		686, 4	2,7
472			
473		657	2,35
474		592, 3	1,82

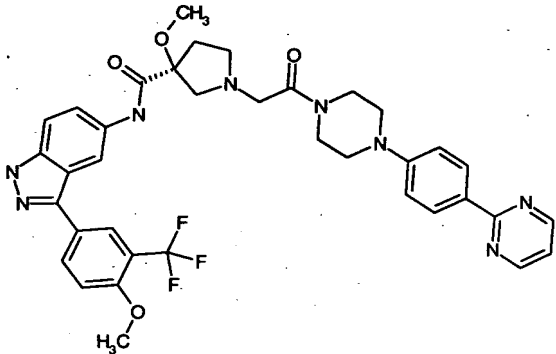
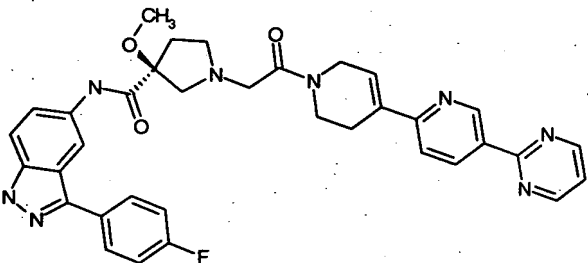
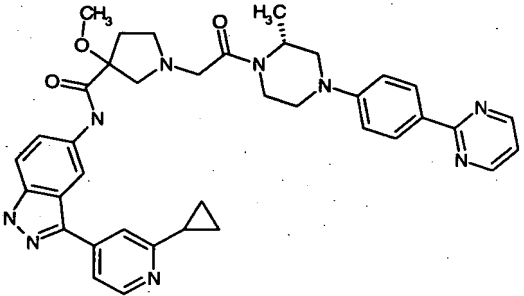
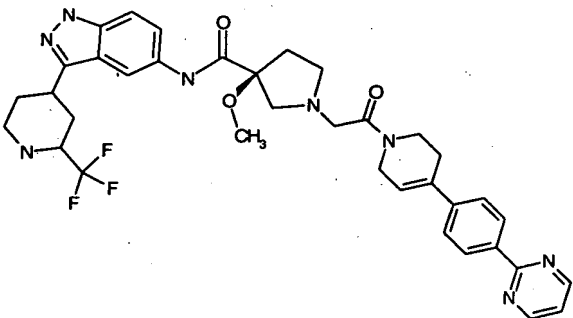
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
475			
476		623, 3	3,17
477		-2,18	2,18
478		662, 4	3,33
479		634	3,09

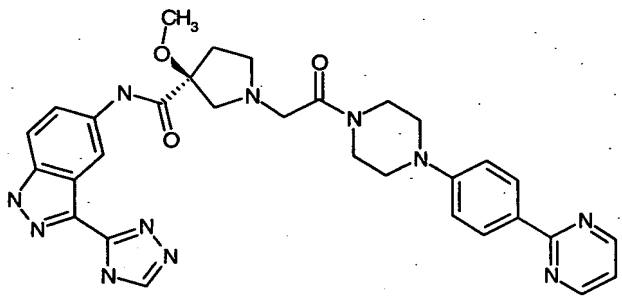
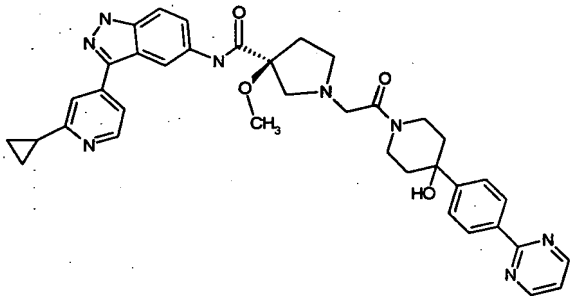
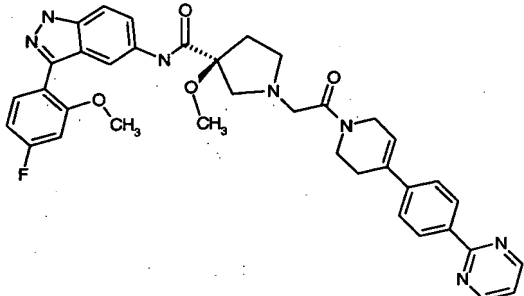
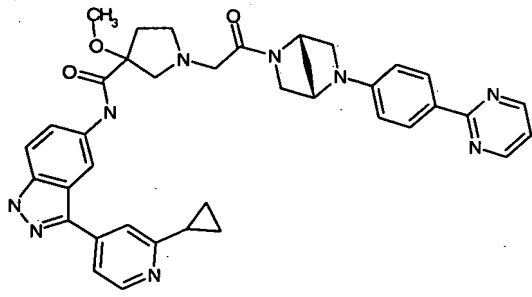
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
480		663	3,21
481		685, 4	4,18
482			
483		683	2,89
484		646, 4	3,12

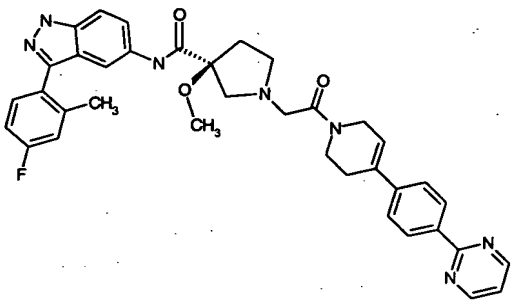
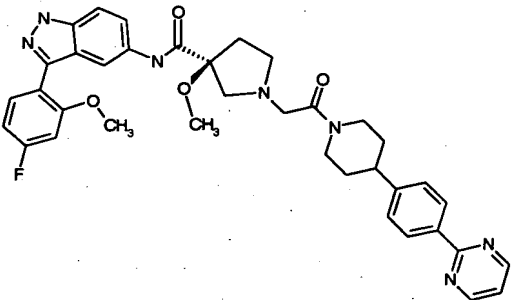
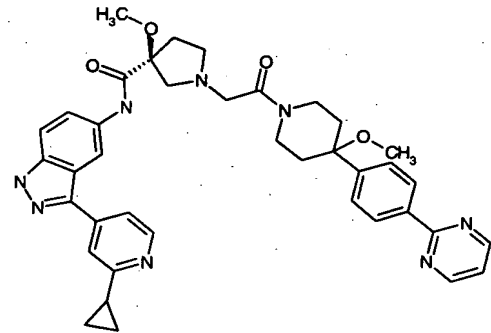
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
485		650	2,58
486		650, 4	2,96
487			
488		673	2,63
489		650, 4	3,11

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
490		611, 3	3,37
491			
492		644	2,75
493			

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
494		672, 4	2,11
495		650	3,47
496		649, 3	4,08
497		675, 4	2,46
498			

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
499			
500		633	2,73
501			
502		689	2,22

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
503		622, 2	2,68
504		673, 4	1,79
505			
506			

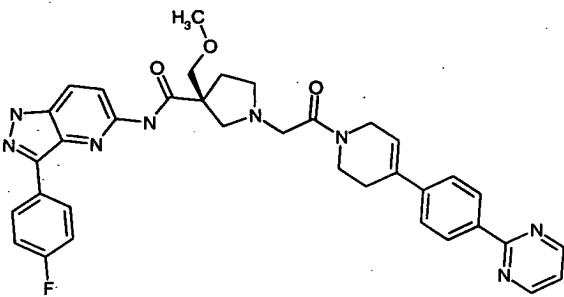
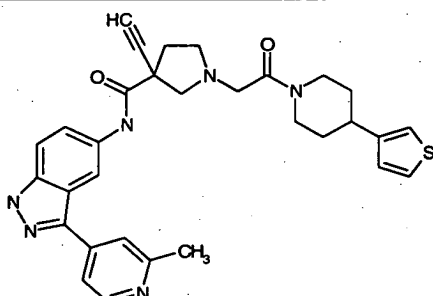
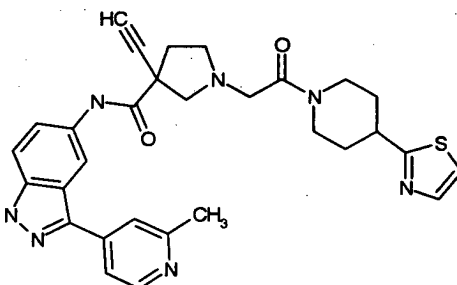
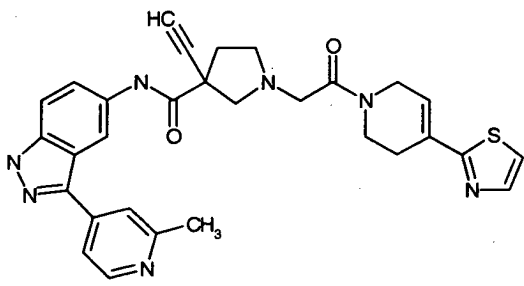
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
507		646, 4	3,03
508		664, 4	3,02
509		687, 4	2,34

EXEMPLOS 510 a 602

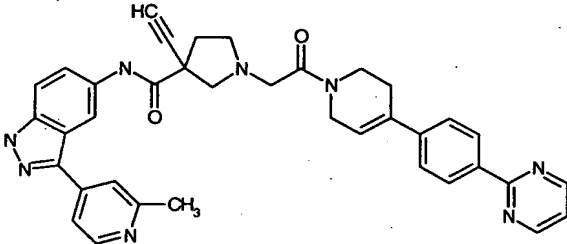
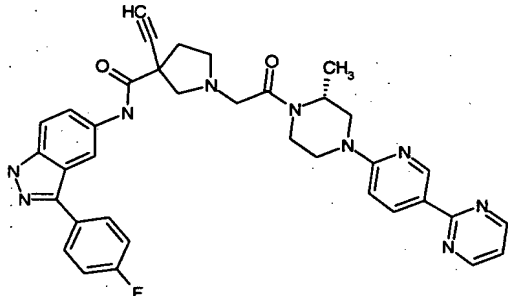
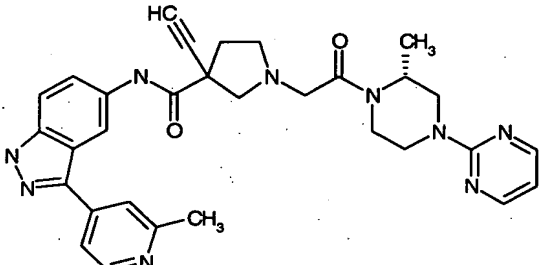
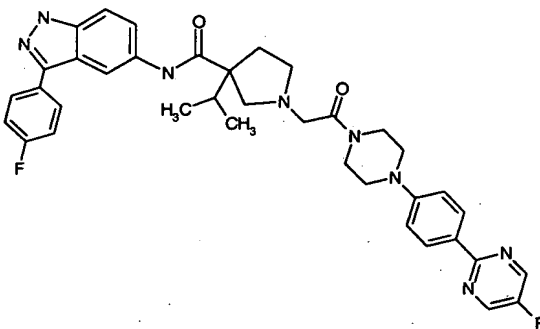
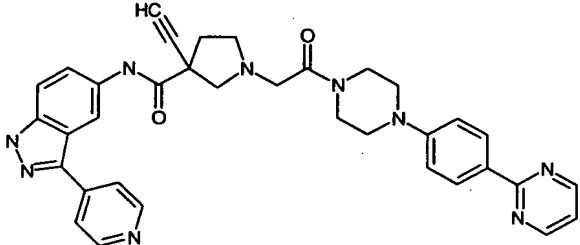
Seguindo procedimentos essencialmente similares aos exemplos descritos acima, os compostos na Tabela 23 são preparados.

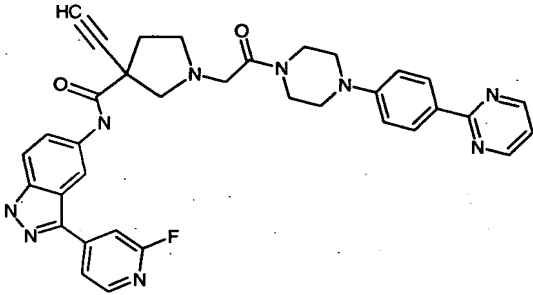
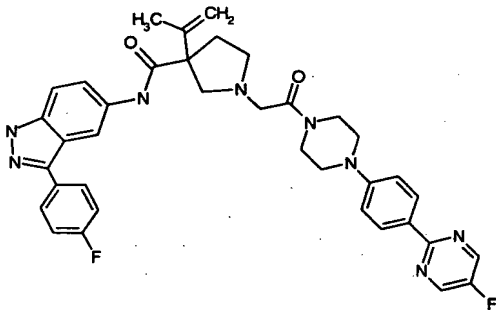
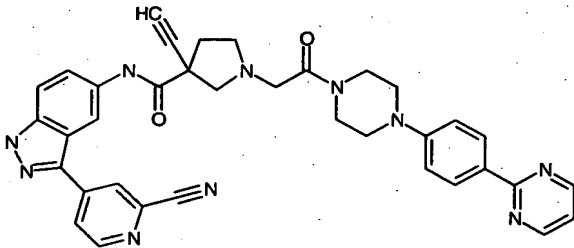
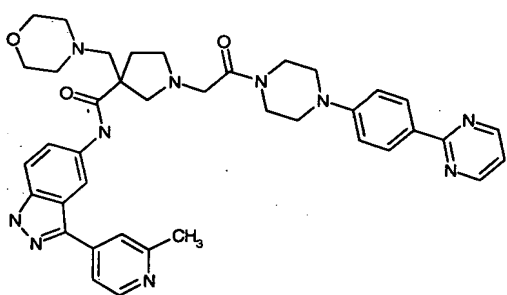
Tabela 23

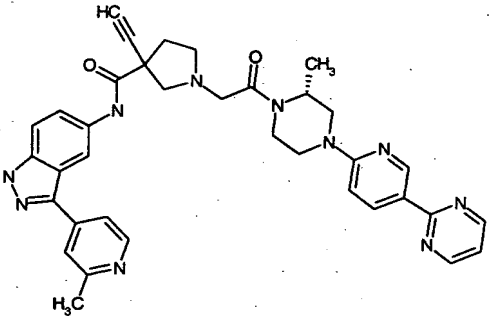
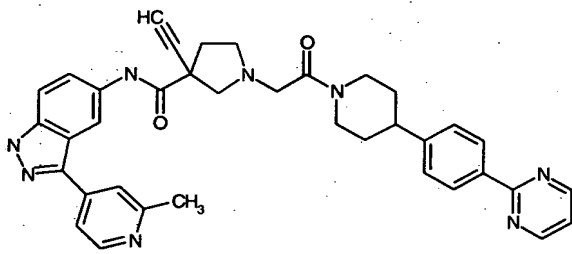
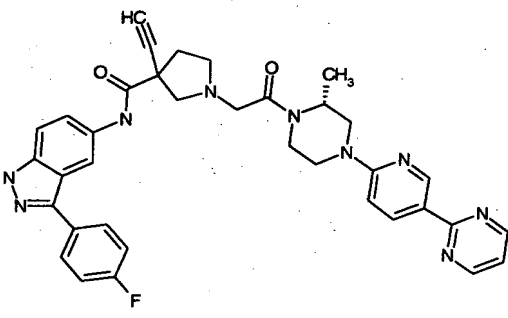
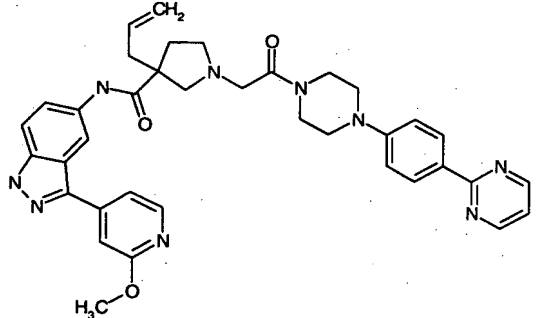
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)

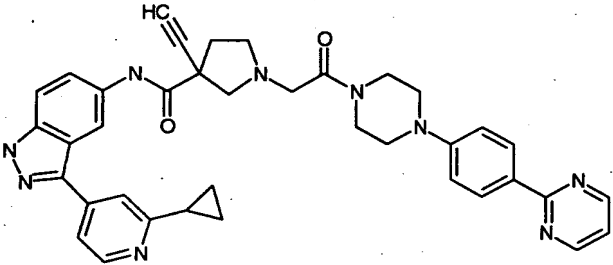
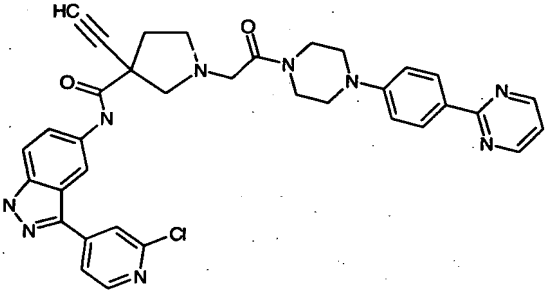
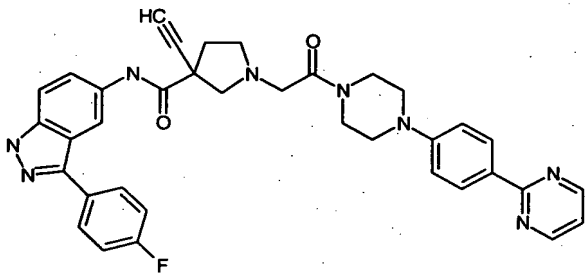
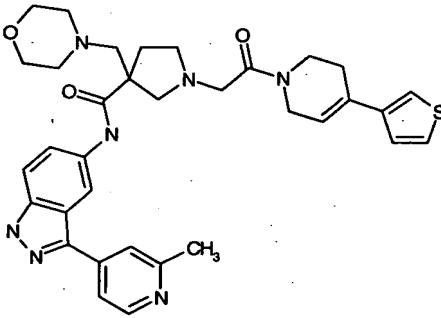
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
510		647,3	3,7
511		553	2,42
512		554	1,88
513		626	1,9

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
514		551	2,94
515		626	1,9
516		652	2,19
517		638	1,84
518		641	2,93

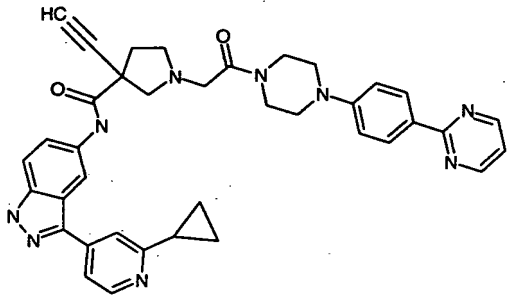
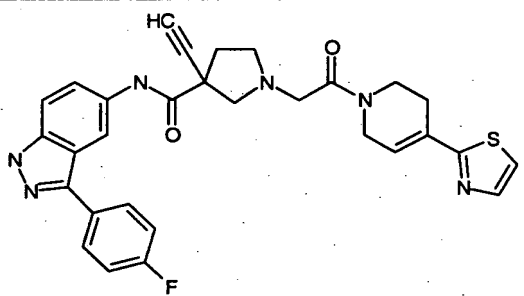
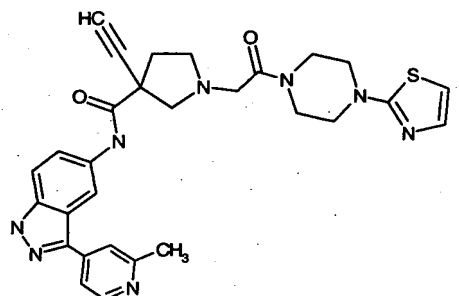
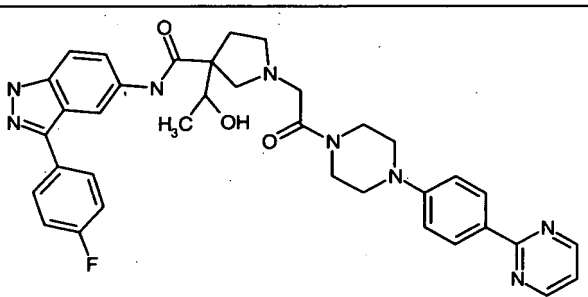
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
519		623	1,97
520		644	2,53
521		564	1,74
522		665	3,17
523		612	1,97

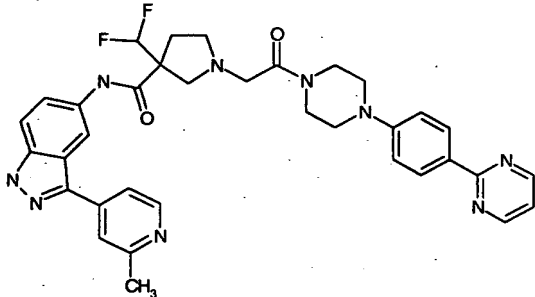
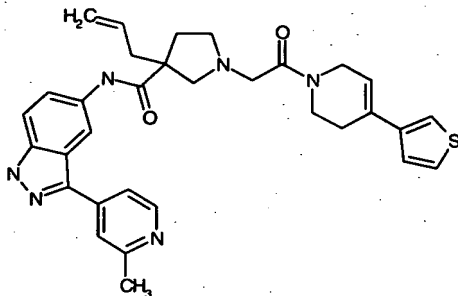
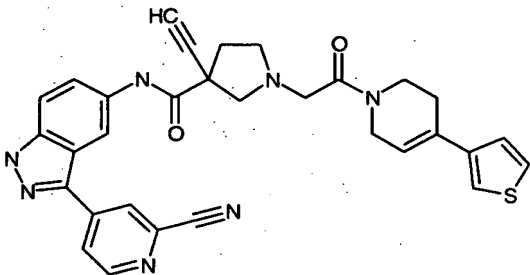
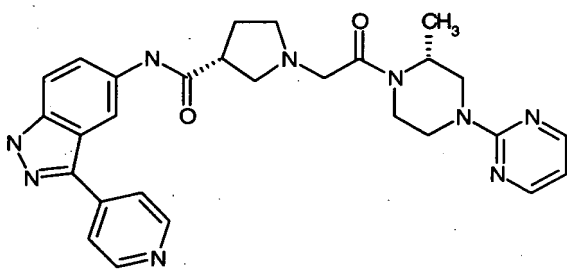
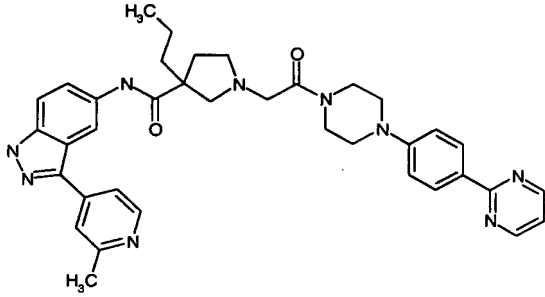
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
524		630	2,59
525		663	3,17
526		637	2,5
527		701,4	2,64

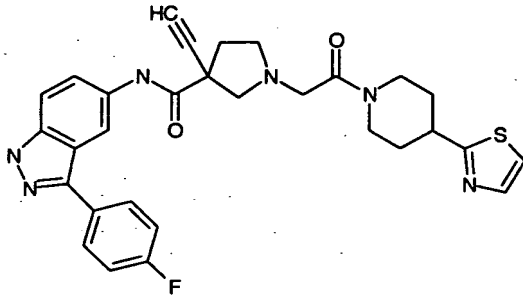
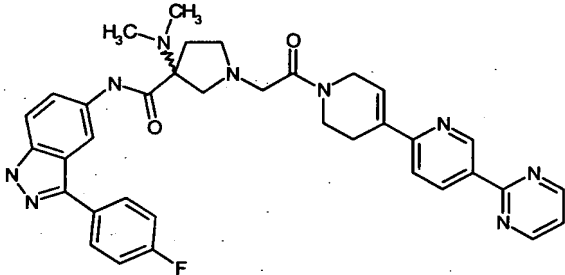
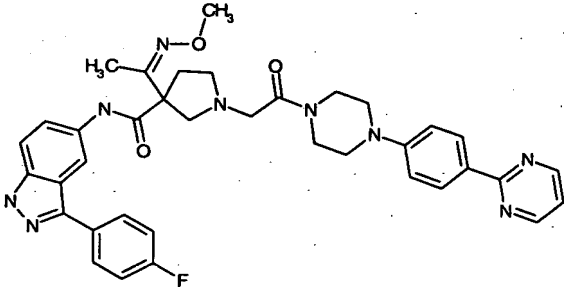
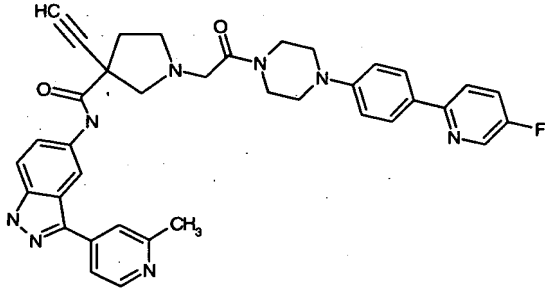
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
528			
529		625	2,57
530		644	2,53
531		658,4	2,68

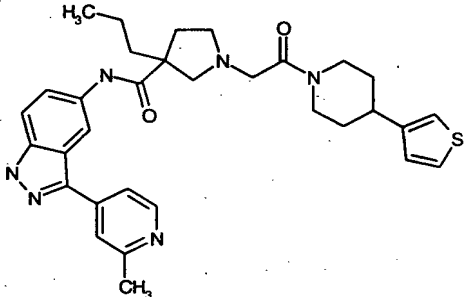
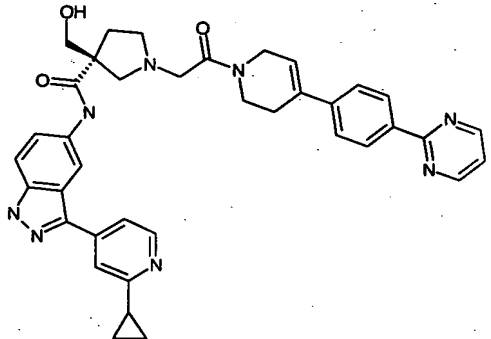
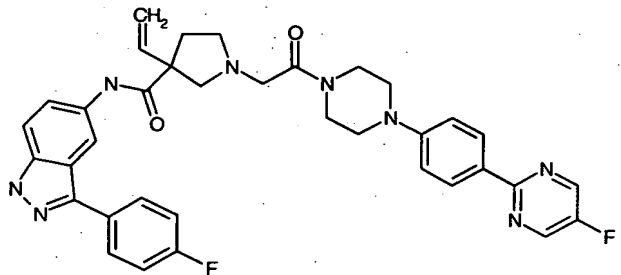
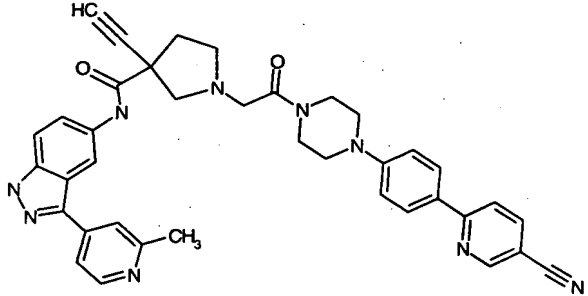
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
532		652	2,26
533		646	2,86
534		629	2,85
535		626,3	2,87

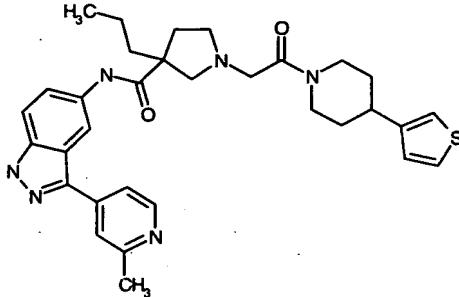
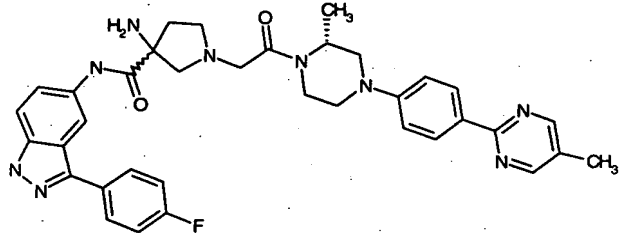
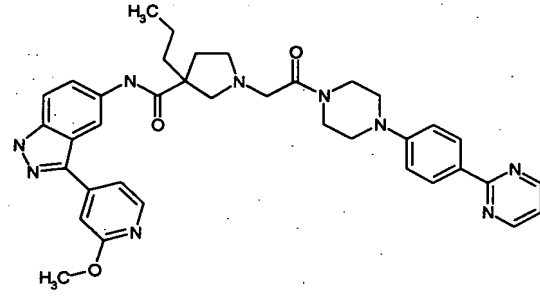
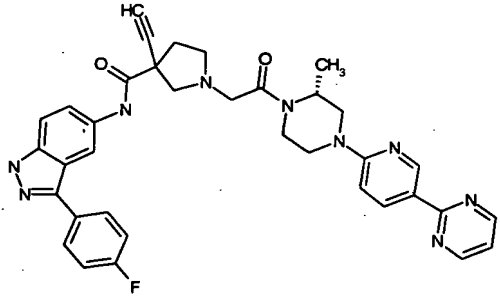
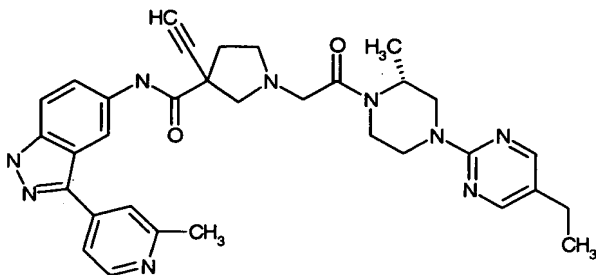
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
536		642,4	2,25
537		572,3	2,06
538			
539		649	2,68

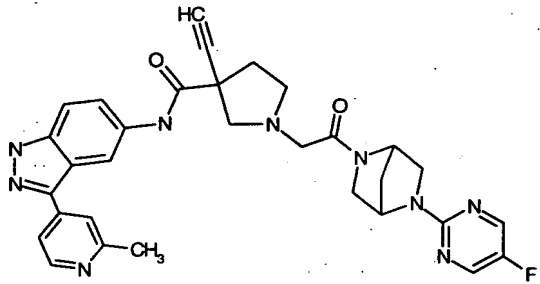
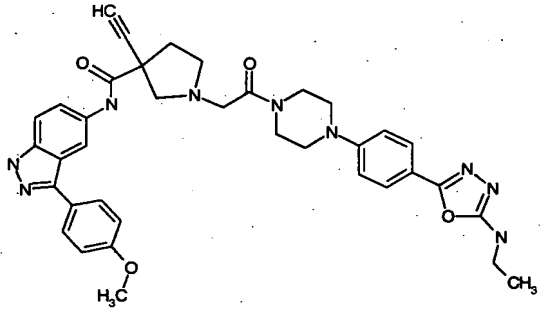
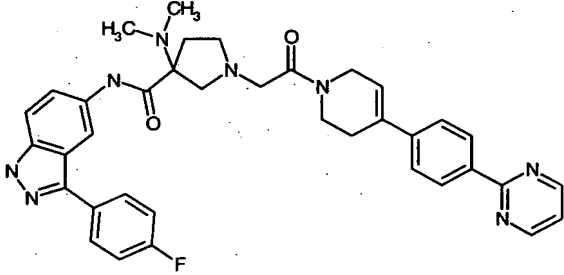
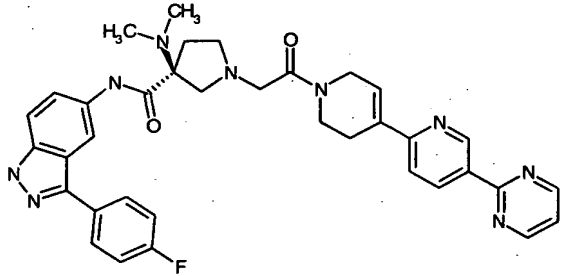
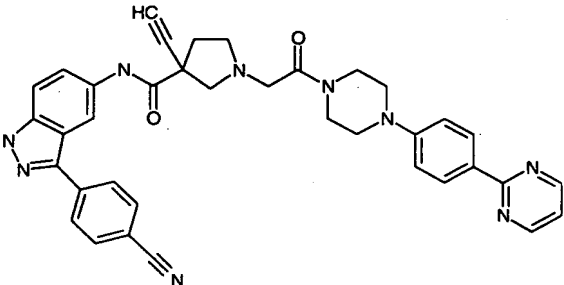
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
540		652	1,98
541		555	2,7
542			
543		555	1,43

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
544		652,4 (2,21)	2,21
545		567,3	
546		562	2,76
547		526	0,82
548		644,4	2,26

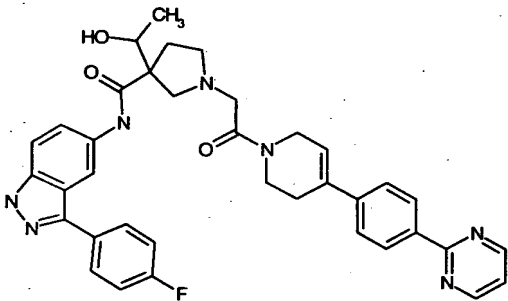
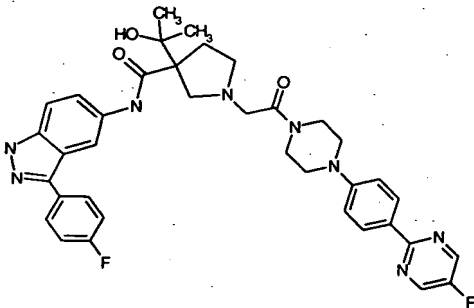
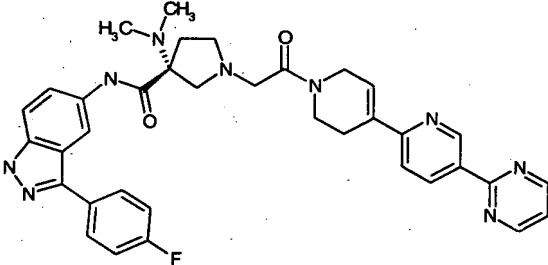
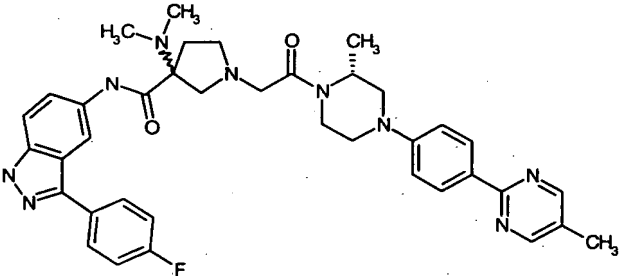
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
549		557	2,61
550		646	2,8
551		676	3,12
552		643	2,02

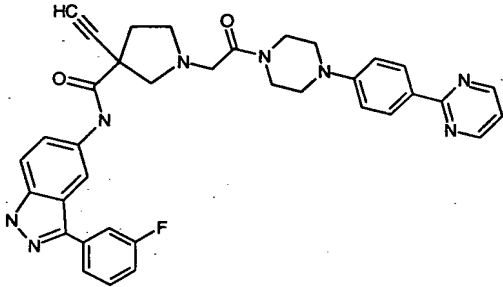
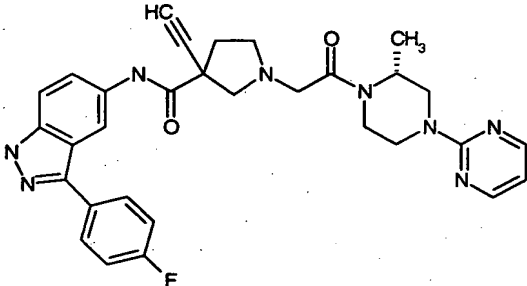
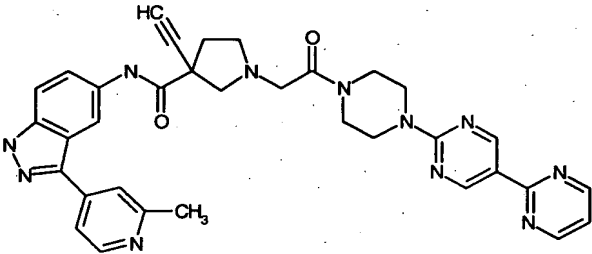
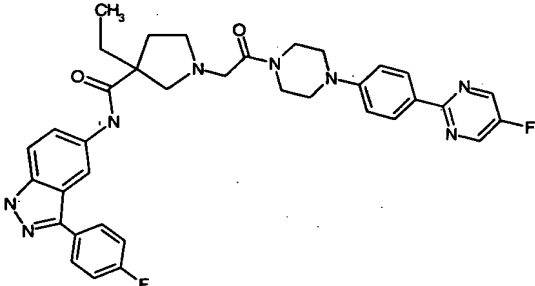
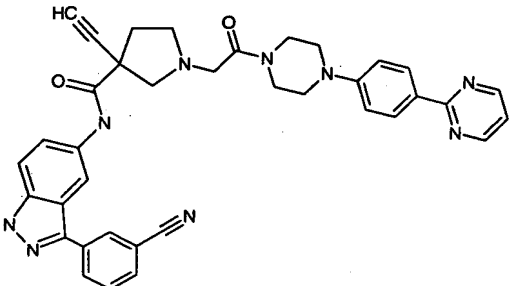
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
553		571,3	2,55
554		655,4	2,87
555		649	3,1
556		650	2,57

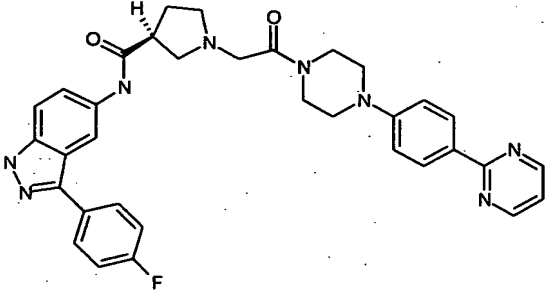
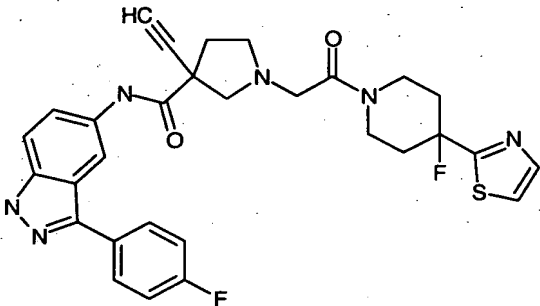
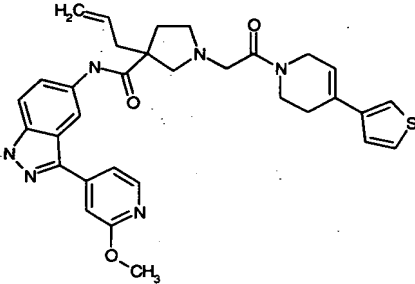
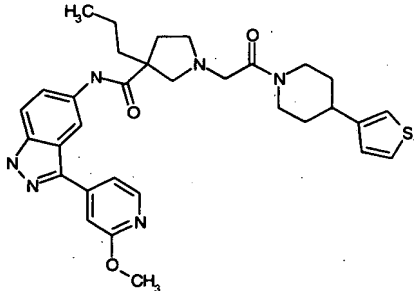
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
557		571,3	2,16
558		648	3,85
559		660,4	2,72
560		644	2,53
561		592	1,88

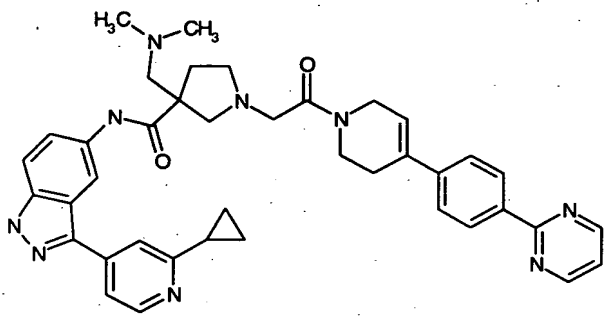
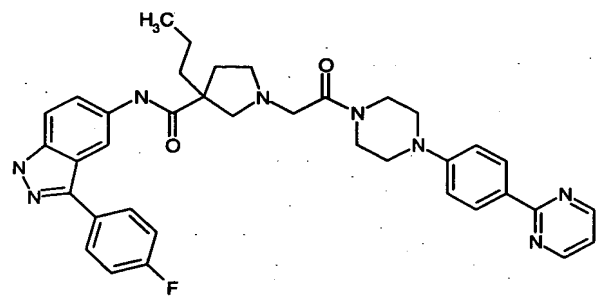
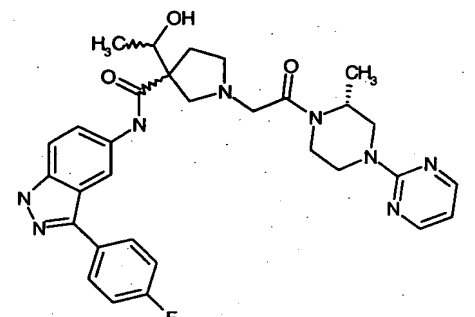
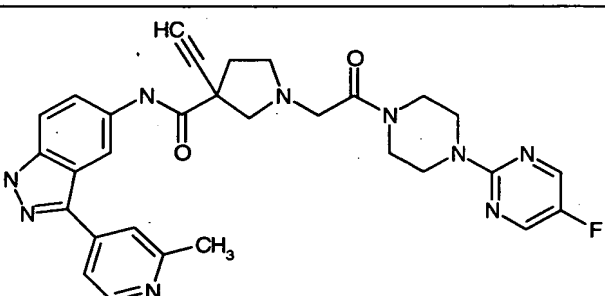
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
562		580	1,94
563		674	2,42
564		645	3,35
565		646	2,8
566			

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
567		646	3,15
568		676	3,12
569		645	3,34
570		676	3,4
571		686,4	2,57

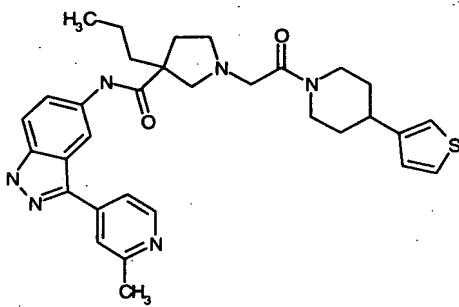
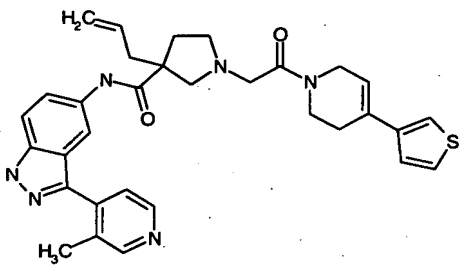
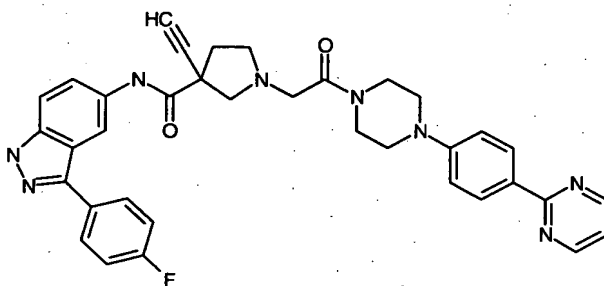
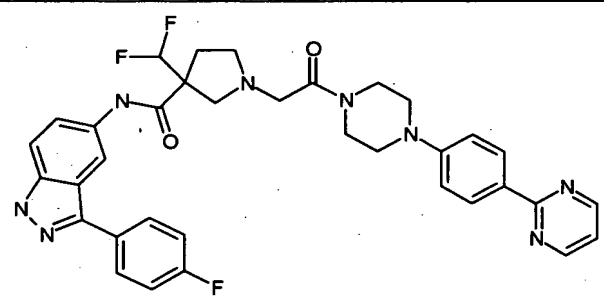
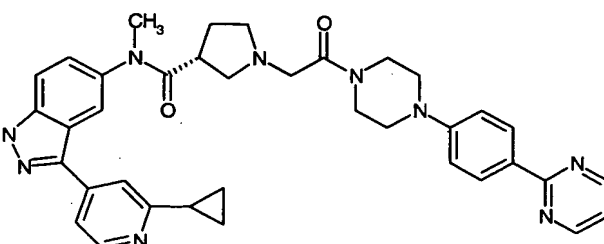
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
572		646	3,17
573		681	3,05
574		646	2,8
575		676	3,35

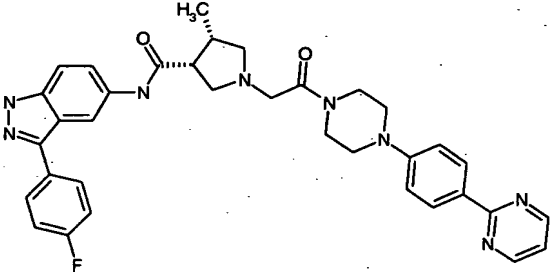
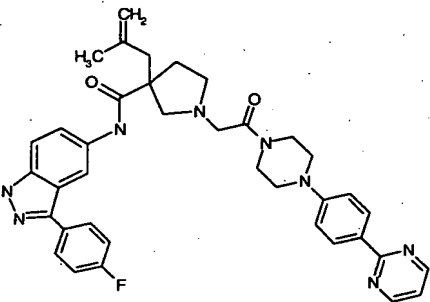
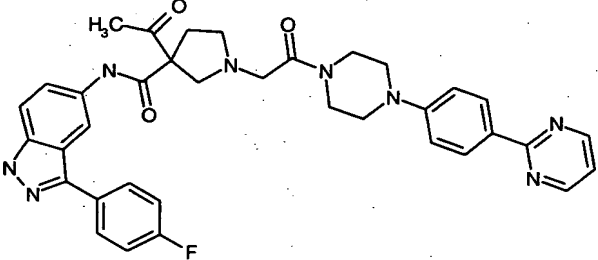
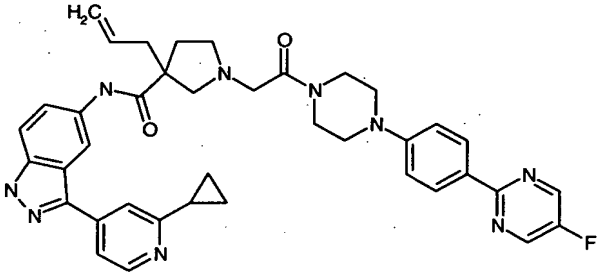
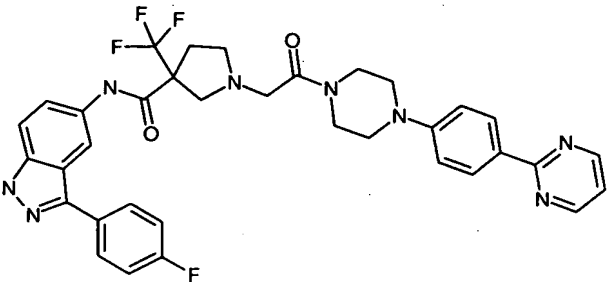
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
576		629	2,72
577		567	2,61
578		628	2,27
579		651	3,48
580		636	2,69

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
581		605,4	3,72
582		575,3	2,98
583		583,3	2,91
584		587,3	2,76

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
585			
586		647,4	3,08
587			
588		568	1,96

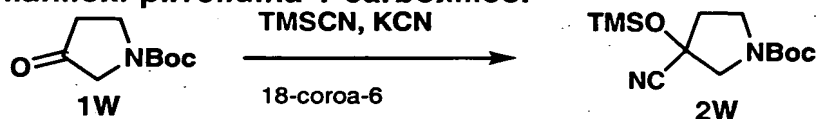
Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
589			
590		541	2,18
591		681,2	4,21
592		678,4	2,95

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
593		571,3	2,61
594		567,3	2,1
595		629	2,78
596		655,4	
597		642,4	1,85

Exemplo	Composto	M+1	Tempo de retenção (minutos)
598		619,4	3,71
599		659	2,94
600		647	2,91
601			
602			

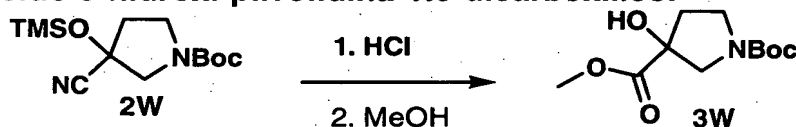
Preparação de 37

Etapa 1: Preparação de éster de terc-butila de ácido 3-ciano-3-trimetilsilanilóxi-pirrolidina-1-carboxílico.



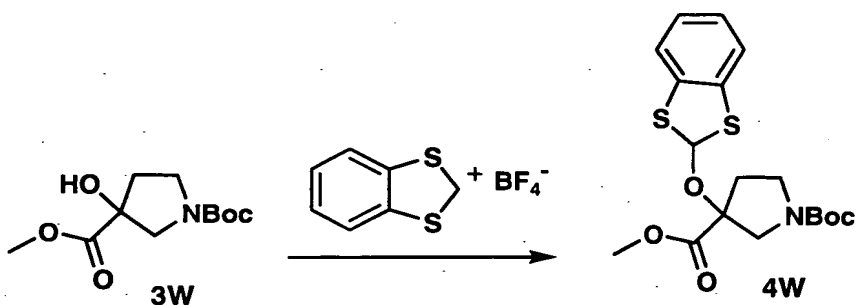
A uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico 1W (10 g, 52,3 mmols) em CH_2Cl_2 (150 ml) a 0°C foi adicionado cianeto de trimetilsilila (8,5 ml, 63,6 mmols), cianeto de potássio (0,34 g, 5,23 mmols) e 18-coroa-6 (1,38 g, 5,23 mmols). A mistura reacional foi conduzida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi resfriada para 0°C e interrompida bruscamente com NaHCO_3 saturado (200 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 1/8 de EtOAc/hexano para produzir o produto desejado 2W (2 g, 81%).

Etapa 2: Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-hidróxi-pirrolidina-1.3-dicarboxílico.



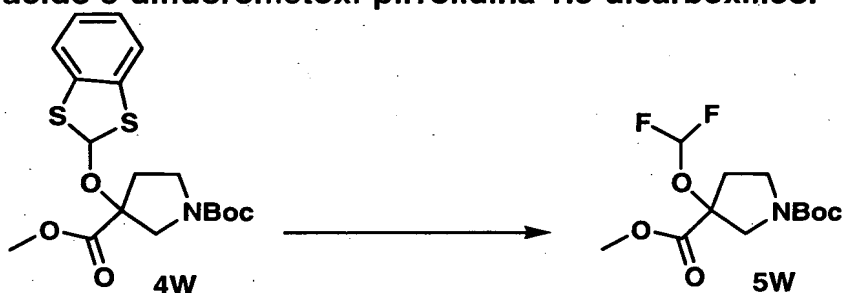
Uma mistura de composto 2W (5,3 g, 25 mmols), MeOH (50 ml), solução a 4N de HCl em dioxano (10 ml) foi aquecida em um tubo lacrado a 70°C durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e THF (20 ml) foi adicionado seguido por CH_2Cl_2 (50 ml), trietilamina (16 ml) e dicarbonato de di-terc-butila (11 g). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada. Diluído o resíduo com éter (200 ml) e lavado com água (100 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 1/1 de EtOAc/hexano e em seguida 2/1 de EtOAc/hexano para produzir o produto desejado 3W (4,35 g, 71%).

Etapa 3: Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-(benzo[1.3] de ditiol-2-iloxi)-pirrolidina-1.3-dicarboxílico



A uma solução do composto **3W** (2,8 g, 11,4 mmols) em CH_2Cl_2 (100 ml) foi adicionado tetrafluoroborato de 1,3-benzoditiol-2-ílio (5,4 g, 22,8 mmols) seguido por piridina (0,2 ml). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante cinco dias. Interrompida bruscamente a mistura reacional com trietilamina (9,6 ml) e agitada durante 15 minutos. A mistura reacional foi lavada com água (100 ml), secada sobre de Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 1/4 de EtOAc/hexano e em seguida 1/2 de EtOAc/hexano para produzir o produto desejado **4W** (2,75 g, 61%).

10 **Etapa 4: Preparação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 3-difluorometóxi-pirrolidina-1,3-dicarboxílico.**

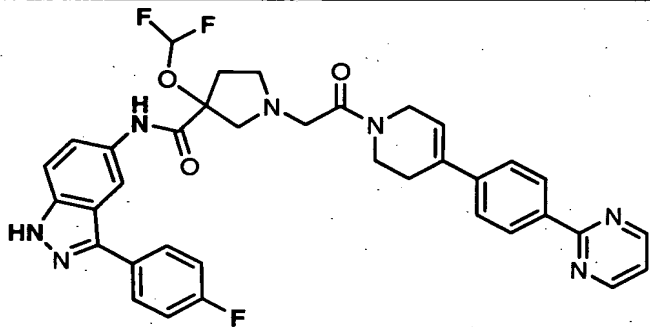
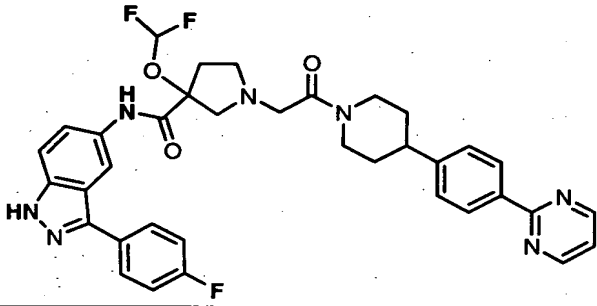
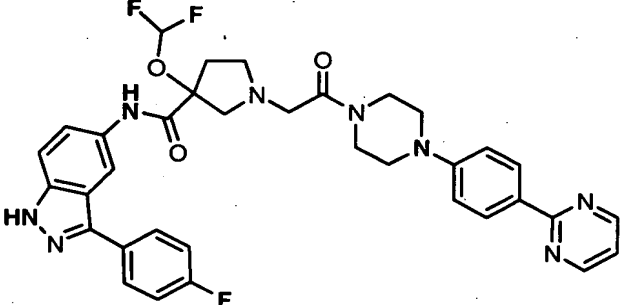


A uma solução do composto **4W** (2,45 g, 6,16 mmols) em CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C foi adicionado DAST (3,97 g, 24,64 mmols). Após 5 minutos NIS (4,29 g, 18,5 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi conduzida para a temperatura ambiente e agitada durante duas horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada para 0°C e tratada cuidadosamente com NaHCO_3 saturado (60 ml) e agitado durante 15 minutos. Diluído com CH_2Cl_2 (100 ml) e lavado com NaHCO_3 saturado (2 x 100 ml). O orgânico foi secado sobre de Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 1/4 de EtOAc/hexano produzindo o produto desejado **5W** (0,45 g, 25%).

EXEMPLOS 603 a 605

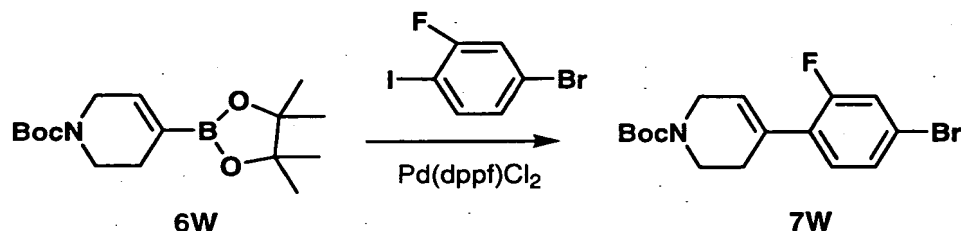
Seguindo os procedimentos similares àqueles descritos aqui, por exemplo, Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, os compostos na Tabela 24 foram preparados do composto **5W**. Na Tabela 23 "Ex" representa "Exemplo".

Tabela23

Ex	Composto	Espec-trometria de massa LCMS MH	Tempo de re-tenção (minutos)
603		668	3,16
604		670	3,14
605		671	3,13

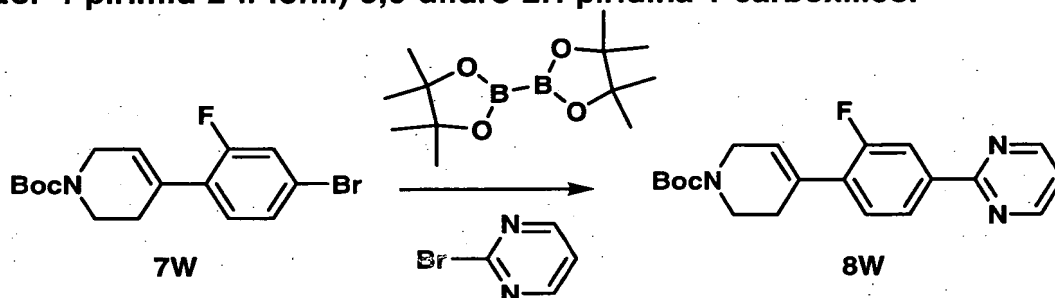
Preparação de 38

Etapa 1: Preparação de éster de terc-butila de ácido 4-(4-bromo-2-flúor-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico.



Uma mistura do composto **6W** (1 g, 3,23 mmols), 4-bromo-2-flúor-1-iodo-benzeno (1,46 g, 4,85 mmols), carbonato de potássio (1,4 g, 9,69 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (0,264 g, 0,323 mmol) e 4/1/dioxano/água (10 ml) foram desgaseificado durante 15 minutos. Em seguida ela foi aquecida para 80°C durante a noite. Resfriada a temperatura ambiente e diluída com EtOAc (200 ml). A camada orgânica foi lavada com água (100 ml), secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 1/10 de EtOAc/hexano para produzir o produto desejado **7W** desejado (0,9 g, 78%).

Etapa 2: Preparação de éster de 1-terc-butila de ácido 4-(2-flúor-4-pirimid-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico.

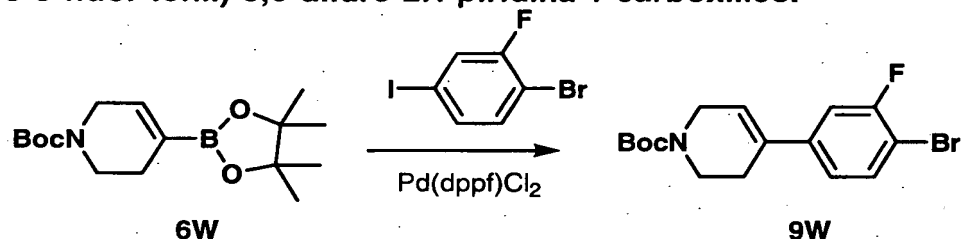


Uma mistura do composto **7W** (0,9 g, 2,53 mmols), bis-(pinacolato)diboro (0,96 g, 3,79 mmols), acetato de potássio (0,74 g, 7,6 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (0,21 g, 0,25 mmol) e sulfóxido de dimetila (10 ml) foi desgaseificado durante 10 minutos. Em seguida ela foi aquecida a 100°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e carbonato de potássio (1,75 g, 12,63 mmols), 2-bromopirimidina (0,48 g, 3,03 mmols) e água (10 ml) foi adicionados. A mistura foi purgada novamente com nitrogênio durante 20 minutos. Tetracistri-fenilfosfina de Paládio (0,29 g, 0,25 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 100°C durante um adicional de 2 horas. Resfriada até a temperatura ambiente filtrada através de uma almofada de celita e lavada

com acetato de etila. Diluído com água (50 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel eluindo com 1/5 de EtOAc/hexano para produzir o produto desejado **8W**.

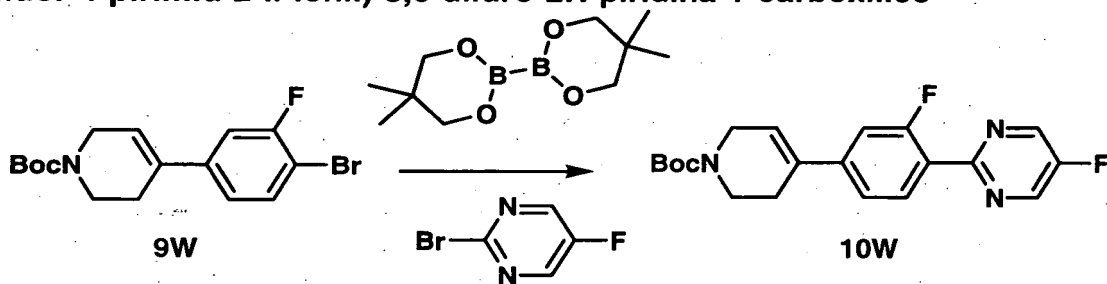
5 **Preparação de 39**

Etapa 1: Preparação de éster de terc-butila de ácido 4-(4-bromo-3-flúor-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico.



O composto **9W** foi separado do composto **6W** empregando essencialmente o mesmo procedimento como descrito para a preparação do composto **7W** do composto **6W**.

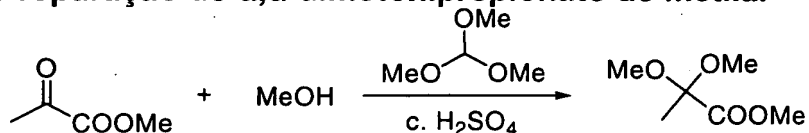
Etapa 2: Preparação de éster de 1-terc-butila de ácido 4-(3-flúor-4-pirimid-2-il-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



O composto **10W** foi preparado do composto **9W** empregando essencialmente o mesmo procedimento como descrito para a preparação do composto **8W** do composto **7W** mas empregando-se bis(neopentilglicolato)diboro e 2-bromo-6-flúor-pirimidina em vez de bis(pinacolato)diboro e 2-bromo-pirimidina.

Preparação 40

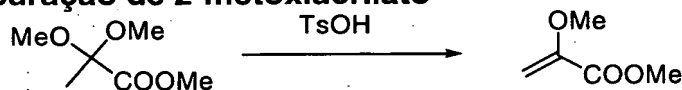
Preparação de α,α -dimetoxipropionato de metila.



Um procedimento similar a Ernest Wenkert, e outros (JACS,

1983, 105, 2021-2029) foi seguido. Uma solução de piruvato de metila (44 g), ortoformiato de trimetila (62 ml), H_2SO_4 concentrado (0,2 ml) em MeOH (120 ml) foi refluxada durante 4 horas. No próximo período de uma hora, o solvente (aproximadamente 80 ml) foi destilado. A mistura reacional foi resfriada para 10°C , despejada em uma solução de KOH (1.2 g de KOH em 600 ml de água), e extraída com éter (3x). Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura e secados (MgSO_4). Após a concentração, o resíduo foi destilado a vácuo para fornecer o acetal (40 g, 62%, 40 a $43^\circ\text{C}/133,32\text{Pa}$ (1 torr).

10

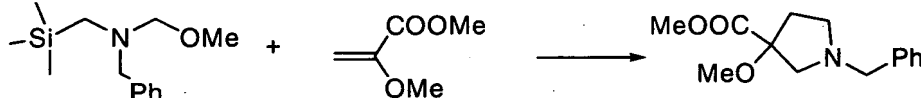
Preparação 41**Preparação de 2-metoxiacrilato**

15

O procedimento por Ernest Wenkert, e outros (JACS, 1983, 105, 2021-2029) foi seguido. Para um um frasco de um gargalo foi carregado α,α -dimetoxipropionato (150 g) e monohidrato de ácido toluenossulfônico (3 g) e uma cabeça de destilação de caminho curto foi fixada. A mistura foi aquecida para 140°C (temperatura de banho de óleo) e metanol começou a sair primeiro. O produto (76 g) foi em seguida destilado posteriormente depois que a temperatura de banho de óleo foi elevada acima de 190°C .

Preparação 42

20

Preparação de éster de metila de ácido 1-benzil-3-metóxi-pirrolidina-3-carboxílico

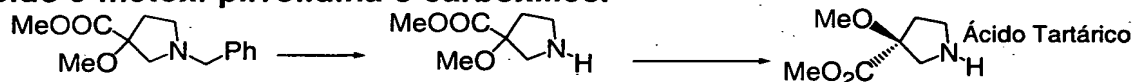
25

A uma solução agitada de 2-metoxiacrilato de metila (20,8 g, 179 mmols) e N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (55 ml, 215 mmols) em diclorometano (160 ml) foi adicionada a 0°C uma solução de ácido trifluoroacético (2 ml) em diclorometano (10 ml). A solução resultante foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após a concentração, o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila/hexanos/ Et_3N (1000:3000:4 a 1000:1000:3) para produzir o composto do

título (17,7 mg, 40%).

Preparação 43

Preparação de sal de ácido tartárico de éster de metila de ácido 3-metóxi-pirrolidina-3-carboxílico.



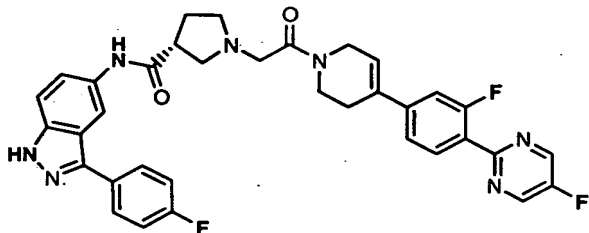
5 2,49 gm de éster de metila de ácido 1-benzil-3-metóxi-pirrolidina-3-carboxílico foram hidrogenados em etanol empregando-se Pd/C a 10% a 3,8669 kg/cm² de hidrogênio durante 24 horas. A filtragem do Pd/C seguida por evaporação do etanol produziu 1,6 gm de produto desbenzilado bruto. O produto bruto foi dissolvido em 95 ml de metanol e 1.35 gm de ácido L-tartárico adicionados. Depois de 24 horas, os cristais foram filtrados e recristalizados de metanol para produzir 13,4 gramas do produto do título.

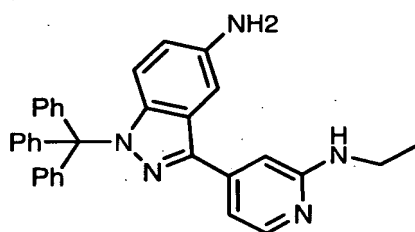
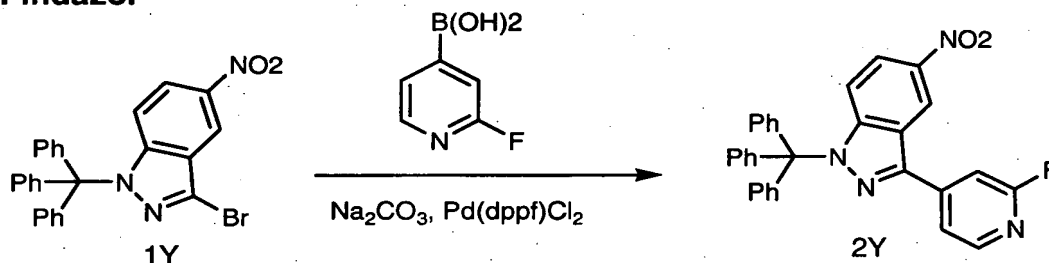
EXEMPLOS 606 a 608

Seguindo-se procedimentos similares a aqueles descritos aqui, por exemplo, Preparações 38 a 43, e Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 15 184, os compostos na Tabela 25 foram preparados. Na Tabela 25 "Ex" representa "Exemplo".

Tabela 25

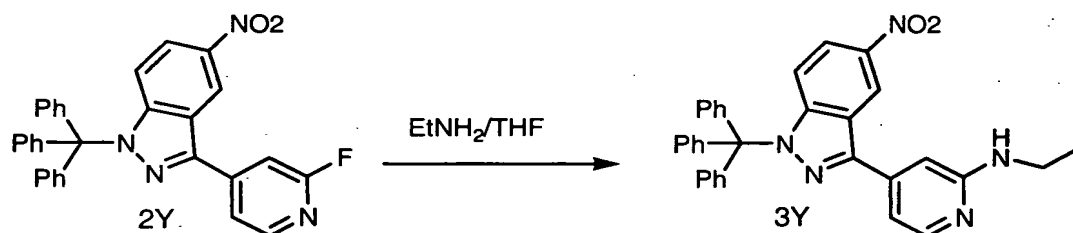
Exemplo	Composto	Espectrometria de massa LCMS MH	Tempo de retenção (minutos)
606		650	3,28
607		687	2,55

608		638	3,33

Preparação 44**Preparação de 3-(2-etilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina****Etapa 1: Preparação de 3-(2-flúor-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol****5 1H-indazol**

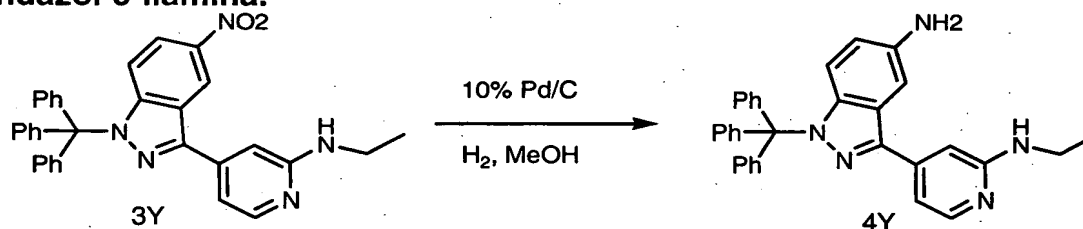
Uma mistura de 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (200 mg, 0,41 mmol), ácido borônico de 2-flúor-4-piridina (76 mg, 0,54 mmol), K_3PO_4 (174 mg, 0,82 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (34 mg, 0,041 mmol) e 4/1/dioxano/ H_2O (10 mL) foi agitada a 100°C durante 18 horas, resfriada a temperatura ambiente, despejada em EtOAc (200 mL) e lavada com água (100 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila a 15% em hexano para produzir o composto do título (90 mg, 44%).

15 Etapa 2: Preparação de etil-[4-(5-nitro-1-tritil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il]-amina.



Uma mistura de 3-(2-fluór-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (800 mg, 1,6 mmol) e amina de etila a 2M em THF (20 mL) foi aquecida em um tubo lacrado a 80°C durante quatro dias, resfriada a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com uma solução de acetato de etila em hexano (1:1) para produzir o composto do título (300 mg, 36%).

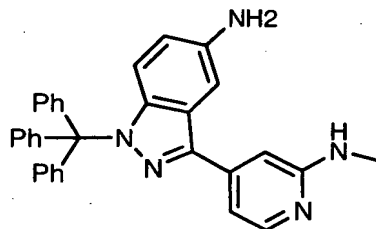
Etapa 3: Preparação de 3-(2-etilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina.



Uma mistura de etil-[4-(5-nitro-1-tritil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il]-amina (30 mg), Pd/C a 10% (25 mg) e MeOH (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. Filtrado o catalisador, lavada com MeOH e concentrada para produzir o composto do título 4 (26 mg) que foi empregado na próxima reação sem purificação adicional.

Preparação 45

Preparação de 3-(2-metilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina



3-(2-metilamino-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina foi preparado seguindo essencialmente o mesmo procedimento como na Preparação

44, exceto que metilamina é empregada na Etapa 2 em vez de etilamina.

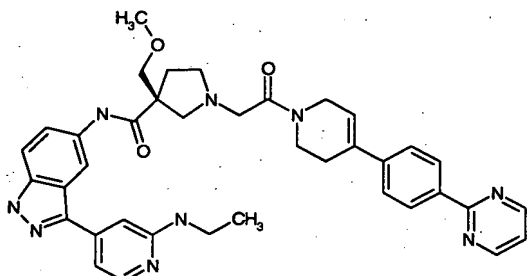
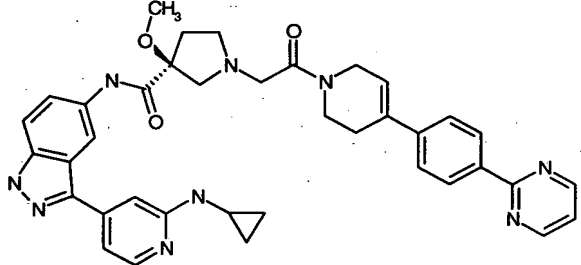
EXEMPLOS 609 - 613

Procedimentos seguintes similares àqueles descritos aqui, por exemplo, Preparações 44 e 45, e Exemplos 1, 3 a 60, 85, 98, 128, 183, 184, os compostos na Tabela 26 foram preparados.

Na preparação do composto de Exemplo 612, ciclopropilamina é empregada em vez de etilamina na Etapa 2 de Preparação 44.

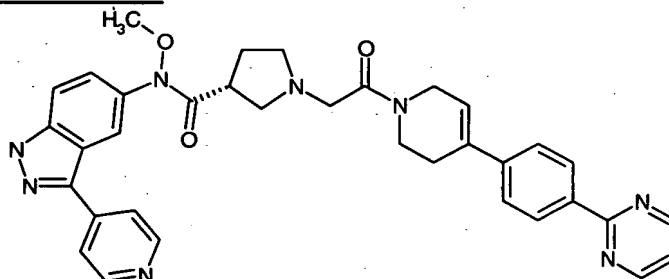
Na Tabela 26 "Ex" representa "Exemplo".

Tabela 26

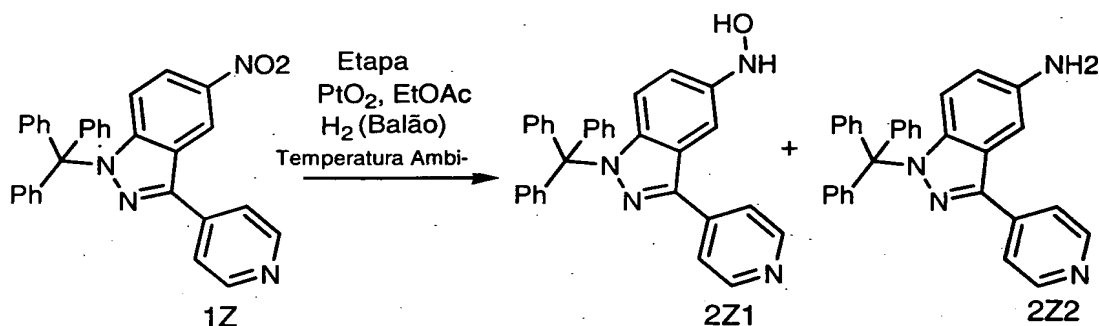
Exemplo	Composto
609	
610	

10

EXEMPLO 611

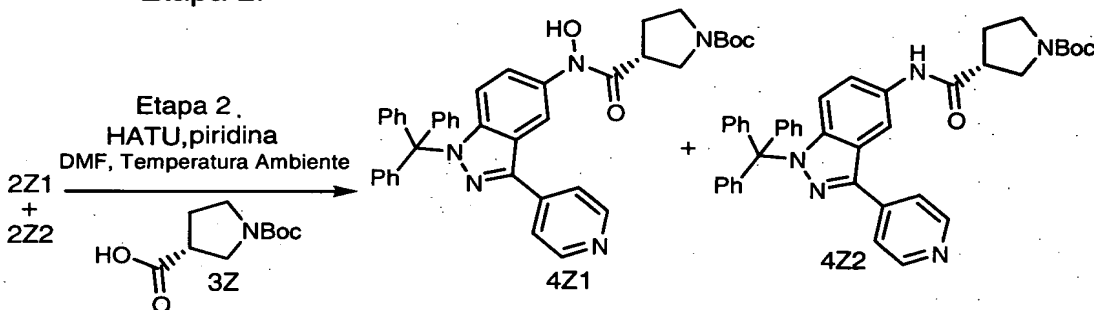


Etapa 1:



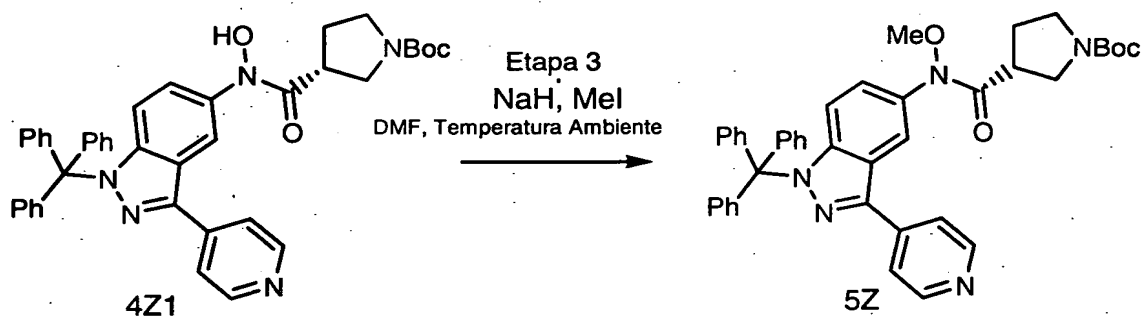
A uma solução de composto **1** (510 mg, 1,06 mmol) em acetato de etila (15 ml), óxido de platina em carvão vegetal (825 mg, 0,011 mmol, Pt a 5%, 50% em peso) foi adicionado. A mistura foi agitada sob hidrogênio (balão) a temperatura ambiente até que material de partida desapareceu. A mistura foi filtrada através de Celita e os solventes foram removidos a vácuo para produzir uma mistura de composto **2Z1** e composto **2Z2**. A mistura foi empregada na próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa 2:



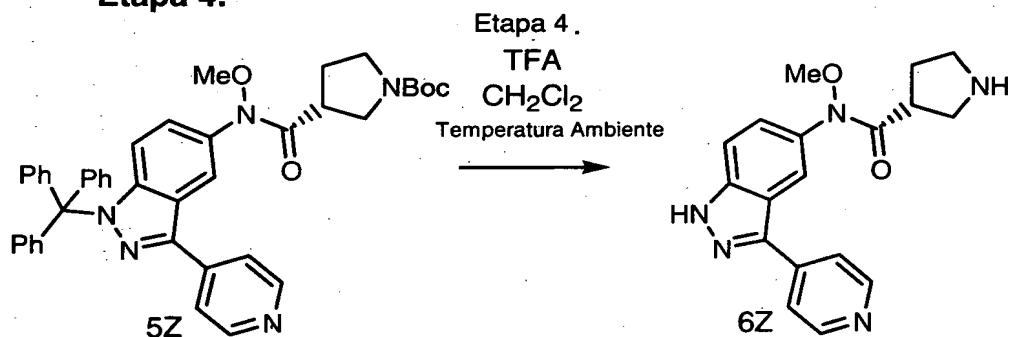
A mistura da etapa 1 foi dissolvida em N,N-dimetilformamida (10 ml), HATU (484 mg, 1.27 mmol), composto **3Z** (274 mg, 1.27 mmol) seguido por piridina (0,11 ml, 1.27 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água e acetato de etila foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (X2), secada (MgSO_4), filtrada e os solventes foram removidos a vácuo. A purificação cromatográfica [hexanos - acetona, 4:1 (v/v)] produziu composto **4Z2** menos polar (241 mg, 35%) como óleo amarelo. Eluições contínuas com o mesmo sistema de solvente produz composto **4Z1** mais polar (161 mg, 23%) também como óleo amarelo.

Etapa 3:



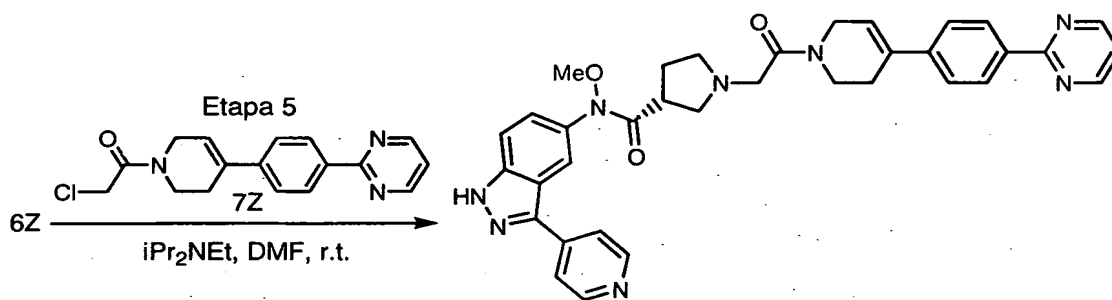
A uma suspensão de hidreto de sódio (14 mg, 0,34 mmol, 60% em óleo) em N,N-dimetilforamida (5 ml) a 0°C, uma solução de composto 4A (152 mg, 0,23 mmol) em N,N-dimetilforamida (2 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C durante 20 minutos e iodeto de metila (21 µL, 0,34 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e foi interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio saturada. Água e acetato de etila foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e os solventes foram removidos a vácuo. A purificação cromatográfica [hexano - acetato de etila, 1:1 (v/v)] produziu o composto 5Z (23 mg, 15%) como óleo amarelo.

Etapa 4:



O composto 5Z (15 mg, 0,022 mmol) foi agitado em uma mistura de diclorometano (3 ml) e ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram removidos a vácuo. A purificação cromatográfica [metanol (amônio a 7N)-diclorometano, 1:4 (v/v)] produziu o composto 6Z como óleo amarelo (3,5 mg, 30%).

Etapa 5:



Uma mistura de composto **6Z** (3,5 mg, 0,010 mmol), composto **7Z** (3,9 mg, 0,012 mmol) e diisopropiletilamina (4 μL , 0,021 mmol) em N,N-dimetilforamida (0,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água e acetato de etila foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (X2), secada (MgSO_4), filtrada e os solventes foram removidos a vácuo. A purificação cromatográfica [metanol (amônia a 7N)-diclorometano, 1:9 (v/v)] produziu composto do título como óleo amarelo (2 mg, 31%). LCMS $\text{MH}^+ = 615$ (TA = 2,27 minutos).

ENSAIOS

Ensaio de ERK2 acoplada:

Atividade de compostos contra ERK2 inativa foi testada em um ensaio IMAP de MEK1/ERK2 acoplado como segue: Os compostos foram diluídos para 25x concentração de teste final em 100% DMSO. 14 μL de tampão de cinase (10 mM de Tris.HCl pH 7,2, 10 mM MgCl_2 , 0,01% Tween-20, 1 mM de DTT) contendo 0,4 ng de proteína ERK2 de Camundongo não fosforilada foram adicionados a cada cavidade de uma placa de ensaio de 384 cavidades preta. 1 μL de 25x de composto foi adicionado a cada cavidade e incubado em temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir uma oportunidade do composto ligar-se à enzima inativa. A concentração de DMSO durante incubação inicial é de 6,7%. A atividade de ERK2 foi determinada ser insensível às concentrações de DMSO até 20%. ERK2 foi então ativada e sua atividade de cinase avaliada pela adição de 10 μL de tampão de cinase com os seguintes componentes (concentração final por reação): 2 ng de proteína MEK1 humana ativa (fosforilada) e 4 μM (total) de peptídeos de substrato de IMAP de ERK2 (3,9 μM IPTTPITTTYFFFK- CONH_2 não rotulado e 100 nM de IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)- CONH_2) e 30 μM de ATP. A concentração de DMSO durante a ativação de ERK foi de

4%. Após uma hora, as reações foram terminadas pela adição de 60 µl de contas de detecções de IMAP em tampão de ligação (Molecular Devices). A ligação foi deixada equilibrar durante 30 minutos antes de ler a placa em uma leitora de placa LJI Analyst Fluorescence Polarization. A inibição do composto foi calculada com relação a DMSO e padrões totalmente inibidos. Os compostos ativos foram reconfirmados em um ensaio independente.

Ensaio de ERK2 Ativo:

A atividade de ERK2 ativada foi também determinada no formato de ensaio de IMAP utilizando o procedimento delineado acima. 1 µl de 25x de composto foi adicionado a 14 µl de tampão de cinase contendo 0,25 ng de proteína ERK2 de Camundongo ativa, totalmente fosforilada. Seguindo uma incubação de 30 minutos, as reações foram iniciadas pela adição de 10 µl de tampão de cinase contendo 1 µM de peptídeo de substrato de IMAP de ERK2 (0,9 µM de IPTTPITTTYFFFK-CONH₂ não rotulado e 100 nM IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-CONH₂) e 30 µM de ATP. As reações prosseguiram durante 30 minutos antes da terminação pela adição de 60 µl de contas de detecção de IMAP em tampão de ligação. As placas foram lidas como acima após 30 minutos de equilíbrio de ligação. Os compostos ativos foram reconfirmados em um ensaio independente.

Ensaio de Ágar Macio :

O crescimento independente de ancoragem é uma característica de linhagem de células tumorigênicas. Células de tumor humanas podem ser suspensas em meio de crescimento contendo 0,3% de agarose e uma concentração indicada de um inibidor de farnesil transferase. A solução pode ser revestida sobre o meio de crescimento solidificado com 0,6% agarose contendo a mesma concentração de inibidor de ERK1 e ERK2 como a camada de topo. Após a camada de topo ser solidificada, as placas podem ser incubadas durante 10 a 16 dias a 37°C sob CO₂ a 5% para permitir o desenvolvimento da colônia. Após incubação, as colônias podem ser manchadas por revestimento do ágar com uma solução de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio, azul Tiazolila) (1 mg/mL em PBS). As colônias podem ser contadas e as IC₅₀'s podem ser determinadas.

A AUC (área sob a curva de tempo de concentração durante

as primeiras 6 horas (AUC_{6hr}) na Tabela 27 abaixo foi determinada utilizando o Protocolo de Avaliação de Rato por Rápida Aceleração do Cassete (CARRS)

Dosagem do animal e coleta da amostra

- 5 Ratos Sprague-Dawley machos (Charles River, Co.) foram pré-canulados (artéria femoral) de modo a facilitar os tempos de amostragem de sangue precisos, e para reduzir a tensão sobre os animais, causada por sangramentos em série. Seguindo um jejum durante a noite, dois ratos foram dosados oralmente com um composto em uma dose de 10 mg/kg em um volume de 5-mL/kg dose. O sangue foi coletado em tubos contendo heparina serialmente de cada animal a 0,5, 1, 2, 3, 4 e 6 horas após a dosagem e centrifugado para gerar plasma. Aproximadamente 100 μ L de plasma foram coletados nos pontos de tempo individuais. As amostras de plasma foram armazenadas a -20°C até análise.

15 **Preparação de amostra de plasma e curva-padrão**

- Uma série de 12 amostras de plasma de rato foi gerada para cada NCE (isto é, 6 pontos do tempo e $n = 2$ ratos). Estas 12 amostras foram agrupadas dos dois ratos em cada ponto do tempo para fornecer 6 amostras agrupadas (uma amostra por ponto do tempo) para cada NCE. As amostras agrupadas foram ensaiadas como cassetes de seis (36 amostras totais) para fornecer dados sobre os seis compostos. Alíquotas de 50 μ L das 36 amostras de plasma foram colocadas em cavidades individuais de uma placa de 96 cavidades. Um composto adicional (freqüentemente um análogo estrutural dos compostos teste) foi selecionado como o padrão interno. Uma curva de minicalibração foi preparada (três pontos mais um zero) para cada composto ensaiado. Plasma de rato livre de fármaco foi avaliado em alíquotas de 1-mL e cada alíquota foi elevada ao ponto máximo com concentrações conhecidas dos compostos para gerar padrões das concentrações desejadas. As concentrações dos padrões foram escolhidas para equiparar a concentração esperada das amostras agrupadas com base nos dados históricos de estudos anteriores sobre outros compostos. Para este trabalho, os padrões foram estabelecidos conter concentrações de 25, 250 e 2500 ng NCE/mL de plasma. Os padrões de plasma foram precipitados em duplicata

juntamente com as amostras. A precipitação de proteína ocorreu após a adição de 150 μ L de acetonitrila contendo o padrão interno em uma concentração de 1 ng/mL em cada amostra utilizando bem o sistema Tomtec Quadra 96. As amostras precipitadas e os padrões foram vortexados e centrifugados em placa de 96 cavidades. Aproximadamente 50-100 μ L do sobrenadante foram removidos e colocados em uma placa de 96 cavidades fresca, utilizando o sistema Tomtec Quadra 96. Um volume de 5-10 μ L do sobrenadante foi utilizado para análise por HPLC-MS/MS. A curva mini-padrão foi realizada em duplicata, uma vez antes e uma vez depois das amostras. Desse modo, um total de 14 amostras de estudo mais padrões foi analisado por composto. Além disso, absolutos de solvente foram injetados antes e após cada série de 14 e após o maior padrão de calibração para cada composto; portanto, um total de 103 injeções foi feito em cada sistema de HPLC para cada grupo de seis compostos. Injeções de absoluto de solvente múltiplas podem ser feitas de uma cavidade única. Doze cavidades de absoluto de solvente foram designadas em cada placa de 96 cavidades. Desse modo, uma batelada (cassete) de seis NCEs foi preparada e ensaiada utilizando um formato de placa de 96 cavidades.

Análise de HPLC-MS/MS

Todos os compostos foram analisados utilizando métodos de monitoração da reação selecionada (SRM) com instrumentos LC/MS/MS. Assim que o desenvolvimento do método foi completado, o ensaio foi rapidamente estabelecido usando um padrão de sequência de injeção padrão para o ensaio CARRS.

Os compostos finais de Exemplos 1, 2, 4-61, 65-73, 77-84, 86, 88-98, 100, 102-114, 116-118, 120, 121, 124, 125, 151-155, 159-179, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 253-259, 260-299, 301-318, 320-323, 332-347, 356 (Isômero Z), 356 (Isômero E), 357-360, 362, 362 (composto 9P), 364, 368-436, 440-509, 511-602, 606, 607 e 609-611 tiveram uma AERK2 IC50 na faixa de 0,16 a 20,000 nM.

Os compostos finais de Exemplos 1, 2, 4-28, 61, 86, 88, 89, 92, 95, 98, 100, 120, 125, 132, 142, 152, 154, 168, 176, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 251, 253-259, 261, 264, 269, 271, 274-276, 282,

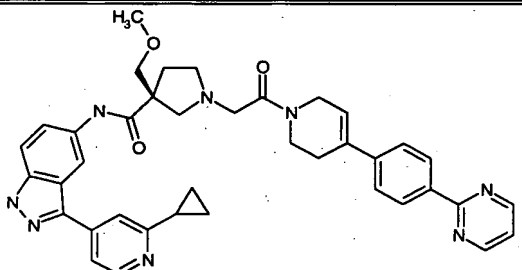
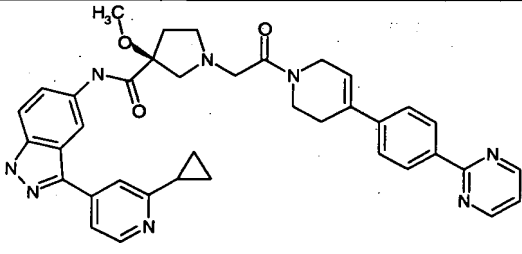
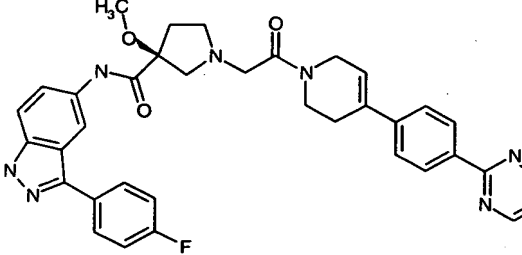
286, 289, 290, 292, 294, 302, 303, 304, 306, 314-316, 332, 333, 335, 338, 343, 358, 362, 368-370, 384-390, 440-493, 510-558, 606, e 611 tiveram uma AERK2 IC₅₀ na faixa de 0,16 a 18 nM.

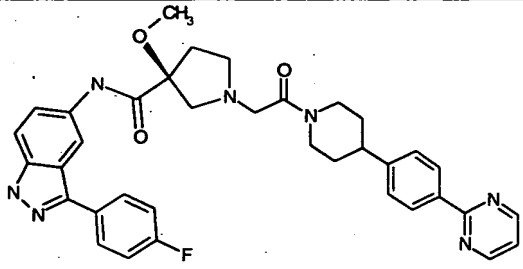
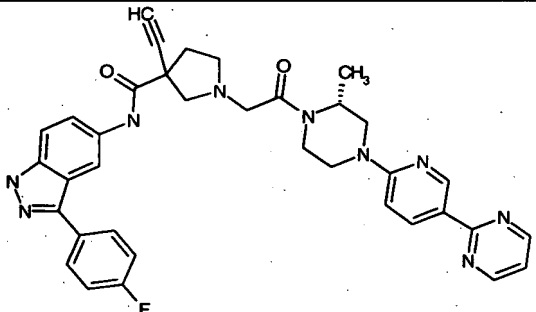
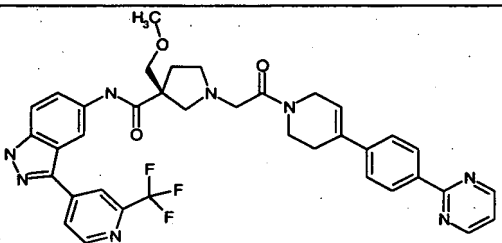
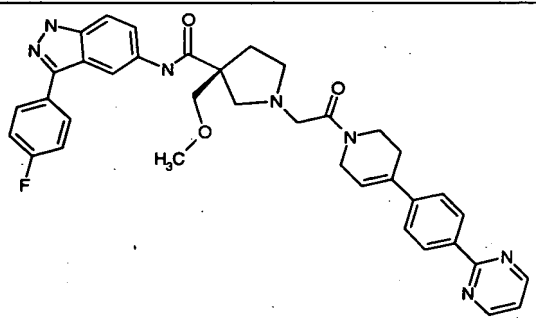
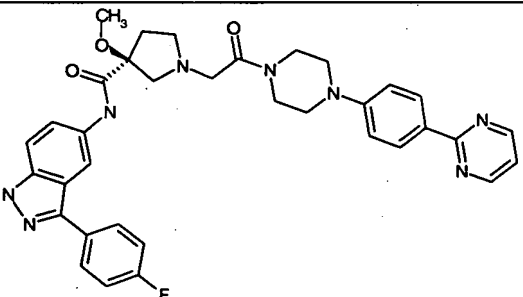
Os compostos finais de Exemplos 6, 100, 183, 184, 186, 188-192, 261, 440-450, e 510-517 tiveram uma AERK2 IC₅₀ na faixa de 0,16 a 1,5 nM.

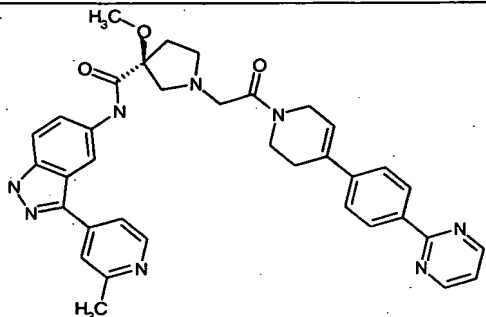
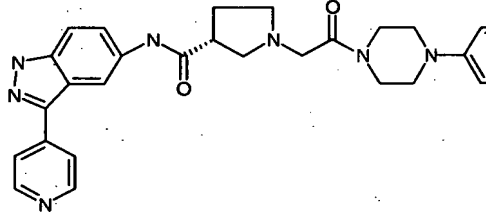
O composto final de Exemplo 183 teve uma AERK2 IC₅₀ de 0,16 nM. O composto final de Exemplo 186 teve uma AERK2 IC₅₀ de 0,78 nM. O composto final de Exemplo 335 teve uma AERK2 IC₅₀ de 4,9 nM.

Tabela 27 fornece AERK2 IC₅₀ data e dados Auc de Rato para compostos desta invenção.

Tabela 27

Exemplo	Composto	AERK2 IC ₅₀ (nM)	Rato AUC PO (nM,h)
336		18,1	7219
469		2,5	1200
480		4,8	1880

Exemplo	Composto	AERK2 IC50 (nM)	Rato AUC PO (nM,h)
489		9,1	723
571		19,5	6466
413		37,6	8946
412		38,45	7836
462		2,1	352

Exemplo	Composto	AERK2 IC50 (nM)	Rato AUC PO (nM,h)
487		8,2	38
6		0,8	0

Para preparar composições farmacêuticas dos compostos descritos por esta invenção, veículos farmacêuticamente aceitáveis, inertes, podem ser ou sólidos ou líquidos. Preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, selos e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser compreendidos de cerca de 5 a cerca de 95 por cento de ingrediente ativo. Veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Comprimidos, pós, selos e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem adequada para administração oral. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis e métodos de fabricação para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), Remington: The Science e Practice of Pharmacy, 20^a Edição, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Preparações de forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo pode ser mencionado água ou soluções de água-propileno glicol para injeção parenteral ou adição de adoçantes e opacificantes para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações de forma líquida podem também incluir soluções para administração intranasal.

Preparações aerossóis adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem ser em combinação com um

veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte, por exemplo, nitrogênio.

São também incluídas preparações de forma sólida que destinam-se a ser convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações de forma líquida para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos da invenção podem também ser liberáveis transdermicamente. As composições transdémicas podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis, e/ou emulsões e podem ser incluídas em um emplastro transdémico do tipo matriz ou reservatório como são convencionais na técnica para este propósito.

Preferivelmente o composto é administrado oralmente.

Preferivelmente, a preparação farmacêutica é em uma forma de dosagem unitária. Em tal forma, as preparações subdivididas em doses unitárias de tamanho adequado contendo quantidades apropriadas do componente ativo, por exemplo, uma quantidade eficaz para obter o propósito desejado.

A quantidade do composto ativo em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg, preferivelmente de cerca de 0,01 mg a cerca de 750 mg, mais preferivelmente de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg, e o mais preferido de cerca de 0,01 mg a cerca de 250 mg de acordo com a aplicação particular.

A dose atual empregada pode ser variada dependendo das exigências do paciente e da severidade da condição que está sendo tratada. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular é incluí-se na experiência na técnica. Para conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia como requerido.

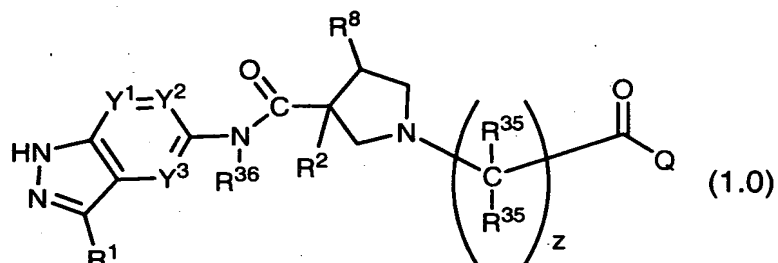
A quantidade e frequência de administração dos compostos da invenção e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes serão regulados de acordo com o diagnóstico do médico atendente, considerando tais fatores como idade, condição e tamanho do paciente, bem como a severidade dos sintomas que estão sendo tratados. Um regime de dosagem diário re-

comendado típico para administração oral pode variar de cerca de 0,04 mg/dia a cerca de 4000 mg/dia, em duas a quatro doses divididas.

- Ao mesmo tempo que a presente invenção foi descrita em conjunção com as modalidades específicas mencionadas acima, muitas alternativas, modificações e variações destas serão evidentes para aqueles versados na técnica. Todas as tais alternativas, modificações e variações destinam-se a incluir-se no espírito e escopo da presente invenção.
- 5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula 1.0:



ou os sais farmacologicamente aceitáveis deste, em que:

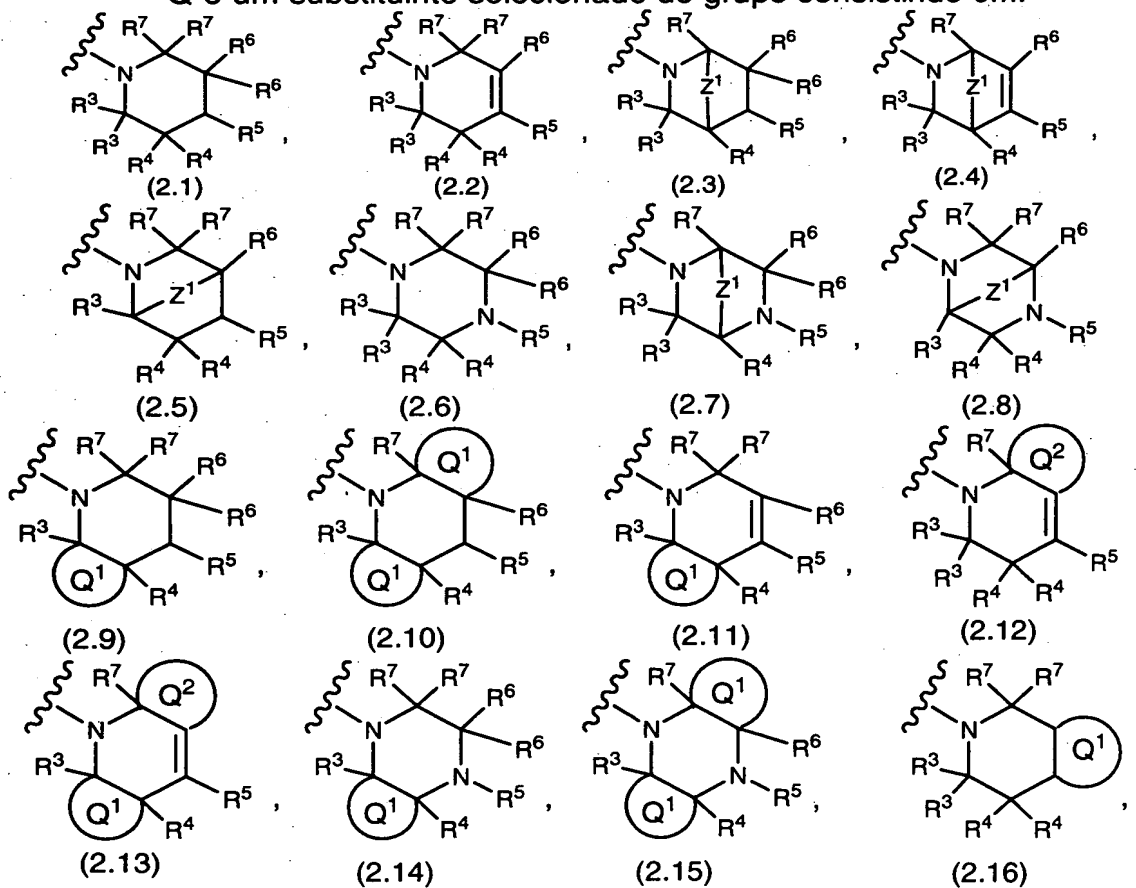
Y^1 , Y^2 , e Y^3 são cada qual independentemente selecionados do

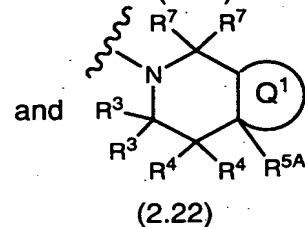
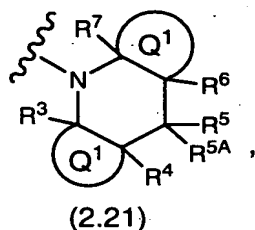
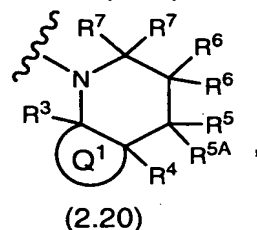
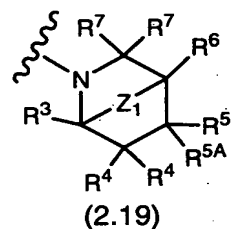
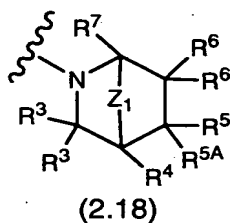
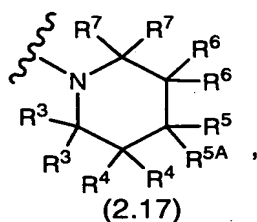
5 grupo consistindo em:

$-\text{CH}=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$ e $-\text{CR}^9=\text{}$;

z é 1 a 3;

Q é um substituinte selecionado do grupo consistindo em:





cada Q^1 representa um anel independentemente selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, e heteroarila substituída, onde referidos anéis substituídos são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: as porções R^{10} ; contanto que quando Q^1 é arila, heteroarila, arila substituída ou heteroarila substituída então os átomos de carbono na junção do anel não são substituídos;

Q^2 representa um anel selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, e heterocicloalquila substituída, em que referidos anéis substituídos são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: as porções de R^{10} ;

Z^1 representa $-(C(R^{24})_2)_w-$ em que cada R^{24} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila e F, e em que w é 1, 2 ou 3;

Z^2 é selecionado do grupo consistindo em: $-N(R^{44})-$, $-O-$ e $-C(R^{46})_2-$;

m é 1 a 6;

n é 1 a 6;

p é 0 a 6;

t é 0, 1, ou 2;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em:

(1) $-CN$,

(2) $-NO_2$,

(3) $-OR^{10}$,

(4) $-SR^{10}$,

(5) $-N(R^{10})_2$,

(6) R^{10} ,

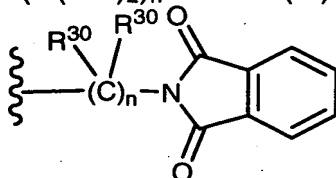
5

(7) $-C(O)R^{10}$,

(8) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-R^{10}$,

(9) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-S(O)_t-R^{10}$,

(10) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-N(R^{32})-R^{10}$,



(11)

10

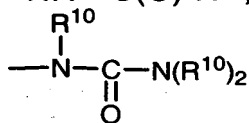
(12) $-CF_3$,

(13) $-C(O)OR^{10}$,

(14) $-(C(R^{30})_2)_nR^{13}$ (por exemplo, $-(CH_2)_nR^{13}$),

(15) alquenila,

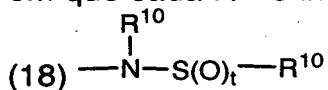
(16) $-NR^{32}-C(O)-R^{14}$,



15

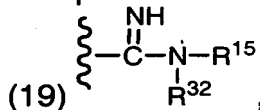
(17)

em que cada R^{10} é independentemente selecionado,



(18) $-N(R^{10})-S(O)_t-R^{10}$

em que cada R^{10} é independentemente selecionado,



(19)

20

(20) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_p-OR^{10}$,

(21) $-C(O)N(R^{10})_2$ em que cada R^{10} é independentemente selecio-

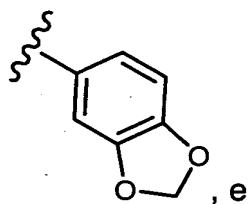
nado,

(22) $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$,

(23) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-C(O)-N(R^{10})_2$,

25

(24) heterocicloalquenila,



(26) arilalquenila-;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em:

(1) H,

(2) -CN,

(3) halo,

(4) alquila,

(5) alquila substituída em que referida alquila substituída é substituída com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em: (a) -OH, (b) -O-alquila (por exemplo, -O-(C₁-C₃alquil), (c) -O-alquila substituídos com 1 a 3 átomos F, e (d) -N(R⁴⁰)₂ em que cada R⁴⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em: (i) H, (ii) C₁-C₃ alquila, (iii) -CF₃, e (e) halo,

(6) alquinila,

(7) alquenila,

(8) -(CH₂)_mR¹¹,

(9) -N(R²⁶)₂,

(10) -OR²³,

(11) -N(R²⁶)C(O)R⁴²,

(12) cicloalquila,

(13) cicloalquilalquila,

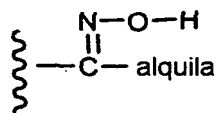
(14) $\xi - (C(R^{30})_2)_n - N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} Z^2$

(15) -O-(alquila substituída) em que a referida alquila substituída é substituída com 1 a 3 átomos F,

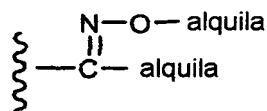
(16) -S(O)_t-alquila,

(17) -C(O)-alquila,

(18)

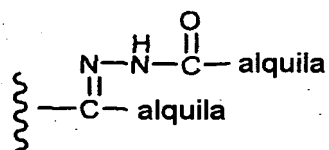


(19)



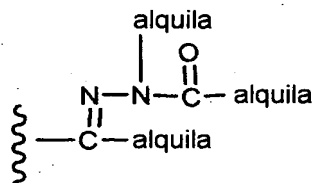
em que cada alquila é independentemente selecionada,

(20)



em que cada alquila é independentemente selecionada,

(21)



em que cada alquila é independentemente selecionada,

(22) $-\text{N}(\text{R}^{48})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{48}$ em que cada R^{48} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila, e10 (23) $-\text{C}(\text{O})-\text{alquila}$, tal como, por exemplo, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, tal como, por exemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:

(1) H,

15

(2) alquenila,

(3) alquenila substituída,

(4) alquila,

(5) alquila substituída,

(6) cicloalquila,

20

(7) cicloalquila substituída,

- (8) cicloalquilalquil-,
 (9) cicloalquilalquil- substituída,
 (10) heterocicloalquila,
 (11) heterocicloalquila substituída,
 5 (12) heterocicloalquilalquil-,
 (13) heterocicloalquilalquil- substituída,
 (14) $-C(O)R^{10}$,
 (15) arilheteroaril-,
 (16) arilheteroaril- substituído
 10 (17) heteroarilaril-,
 (18) heteroarilaril- substituído,
 (19) arila,
 (20) arila substituída,
 (21) heteroarila,
 15 (22) heteroarila substituída,
 (23) heteroarilheteroaril-,
 (24) heteroarilheteroaril- substituído,
 (25) arilaminoeteroaril-,
 (26) arilaminoeteroaril- substituído,
 20 (27) arilalquinil-,
 (28) arilalquinil- substituído,
 (29) heteroarilalquinil-,
 (30) heteroarilalquinil- substituído,
 em que referidos grupos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 substituídos (7), (9),
 25 (11), (13), (16), (18), (20), (22), (24), (26), (28) e (30) são substituídos com 1
 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em:
 $-NH_2$, alquila, alquenila, halo,
 $-C(O)-NH-R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, e $-C(O)R^{28}$, e
 em que referidos grupos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 substituídos (3) e
 30 (5) são substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente seleciona-
 dos do grupo consistindo em: $-NH_2$, halo (por exemplo, F, Cl e Br, e em ou-
 tro exemplo F), $-C(O)-NH-R^{28}$ (por exemplo,
 $-C(O)-NH-CH_3$), $-C(O)OR^{28}$ (por exemplo, $-C(O)OC_2H_5$), e -

$C(O)R^{28}$ (por exemplo, $-C(O)CH_3$);

R^{5A} é selecionado do grupo consistindo em: halo, $-OH$, e $-O$ -alquila;

5 R^8 é selecionado do grupo consistindo em: H , $-OH$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^{12}$, e alquila;

cada R^9 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, $-CN$,

$-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, e R^{10} ;

10 cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H , alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, alquilheteroaril-, alquilaril-, alquila substituída, arila substituída, arilalquila substituída, heteroarila substituída, heteroarilalquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalquilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila substituída, alquilheteroaril- substituído, alquilaril- substituído, heterocicloal-

15 quenila, e heterocicloalquenila substituída, e em que:

referida R^{10} alquila substituída é substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{26}$, halo,

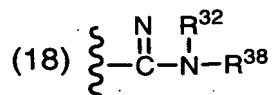
20 $-C(O)-NH-R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, e $-C(O)R^{26}$, e

referida R^{10} arila substituída, arilalquila substituída, heteroarila substituída, heteroarilalquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalquilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila substituída, alquilheteroaril- substituído e alquilaril- substituído são substituí-

25 dos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) $-CN$,

(4) $-OH$, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) alquila substituída com 1 a 3 átomos de halo independentemente selecionados, (8) $-C(O)R^{38}$, (9) alquila, (10) alquenila, (11) halo, (12) $-C(O)-NH-R^{26}$,

30 (13) $-C(O)OR^{38}$, (14) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{38})_2$, (15) $-S(O)_2R^{38}$, (16) $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$, (17) $-NR^{32}-C(O)-R^{38}$,



(19) ---NHR^{20} , e (20) cicloalquila;

R^{11} é selecionado do grupo consistindo em: F, ---OH , ---CN , ---OR^{10} , $\text{---NHNR}^1\text{R}^{10}$,

5 ---SR^{10} e heteroarila;

R^{12} é selecionado do grupo consistindo em: alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila e heterocicloalquilalquila;

10 R^{14} é selecionado do grupo consistindo em: alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquilalquil-, heterocicloalquila, alquilheterocicloalquila, heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- e alquilaril-;

R^{15} é selecionado do grupo consistindo em: H, ---OH , alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquilalquil-, heterocicloalquila e heterocicloalquilalquil-, alquilheteroaril- e alquilaril-;

15 R^{20} representa alquila;

R^{23} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, arila, cicloalquila, e cicloalquilalquil-;

cada R^{26} é independentemente selecionados do grupo consistindo em: H e alquila;

20 R^{28} é alquila;

cada R^{30} é independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, e F;

cada R^{32} é independentemente selecionados do grupo consistindo em: H e alquila, e em que cada R^{32} é geralmente H;

25 cada R^{35} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e C_1 a C_6 alquila;

R^{36} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, e ---O -alquila;

30 cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, alquilheteroaril-,

alquilaril-, alquila substituída, arila substituída, arilalquila substituída, hetero-
arila substituída, heteroarilalquila substituída, cicloalquila substituída, cicloal-
quilalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila
substituída, alquilheteroaril- substituído e alquilaril- substituído, e em que:

5 referida R^{38} alquila substituída é substituída com 1 a 3 substituin-
tes independentemente selecionados do grupo consistindo em: $-NH_2$, $-NO_2$, $-$
 CN , $-OR^{26}$, halo, $-C(O)-NH-R^{28}$,
 $-C(O)OR^{28}$, e $-C(O)R^{28}$, e

10 referida R^{38} arila substituída, arilalquila substituída, heteroarila
substituída, heteroarilalquila substituída, cicloalquila substituída, cicloalqui-
lalquila substituída, heterocicloalquila substituída, heterocicloalquilalquila
substituída, alquilheteroaril- substituído e alquilaril- substituído são substituí-
dos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo con-
sistindo em: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) $-CN$,

15 (4) $-OH$, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) $-CF_3$, (8) $-C(O)R^{26}$, (9) alquila,
(10) alquenila, (11) halo, (12) $-C(O)-NH-R^{26}$, (13) $-C(O)OR^{26}$, (14) $-C(O)-$
 $NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{26})_2$,

(15) $-S(O)_tR^{26}$,

(16) $-C(O)N(R^{32})(R^{26})$,

20 (17) $-NR^{32}C(O)R^{26}$,

(18) $\begin{array}{c} \text{N} \quad R^{32} \\ \parallel \quad | \\ \text{---C---N---R}^{26} \\ \text{ } \end{array}$; e

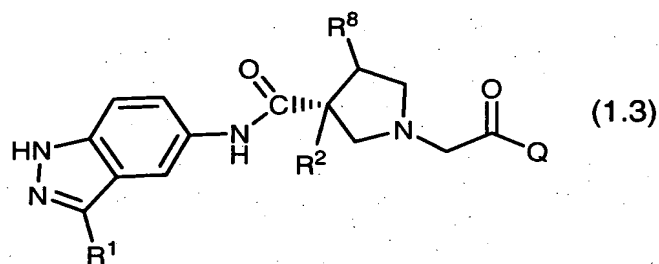
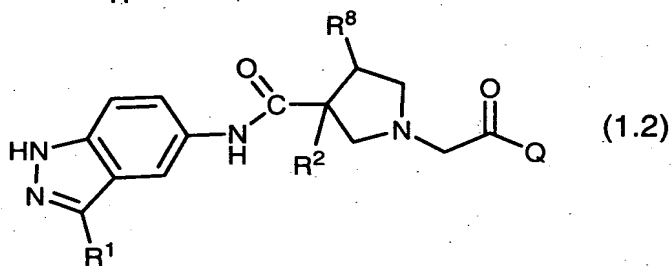
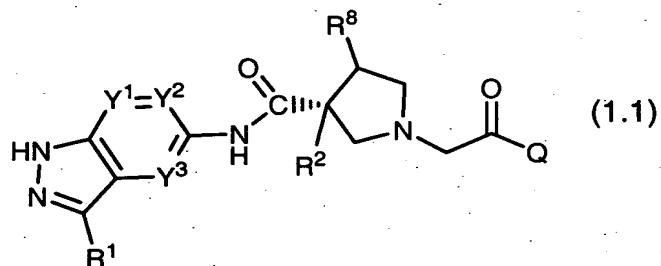
(19) $-NHR^{20}$;

R^{42} é selecionado do grupo consistindo em: alquila, arila, heteroa-
rila, e cicloalquila;

25 R^{44} é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalqui-
la, e cicloalquilalquila; e

Cada R^{46} é independentemente selecionado do grupo consistindo
em: H, alquila, cicloalquila, e cicloalquilalquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula
30 selecionada do grupo consistindo em:



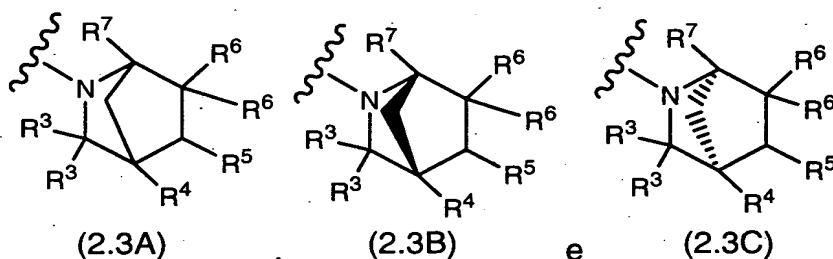
3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, e 2.8.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, e 2.22.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Z¹ é -CH₂-

6. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, e 2.3.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.1, 2.2, e 2.3, e 2.3 é selecionado do grupo consistindo em:



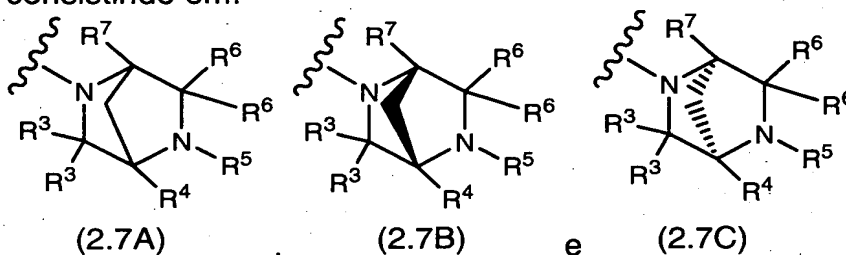
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 7, em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

11. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6 e 2.7.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: porções 2.6 e 2.7, e 2.7 é selecionado do grupo consistindo em:



13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 7 ou 12, em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Q é 2.1.

17. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Q é

2.3B.

18. Composto de acordo com a reivindicação 25, em que Q é 2.6.

19. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Q é

2.7A.

5 20. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Q é

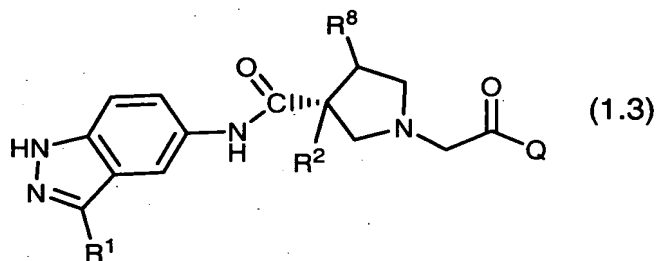
2.7B.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é 2.17.

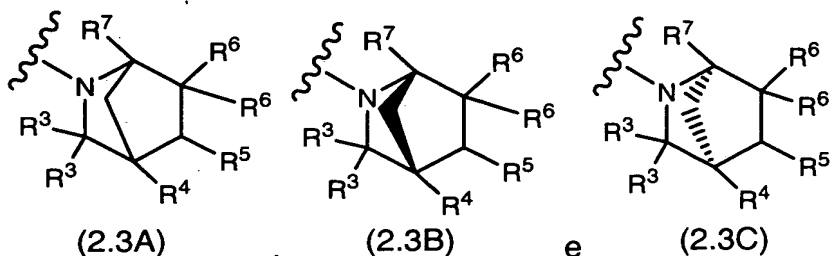
22. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é 2.17 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e metila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é 2.17 em que cada R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é H.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 16, 17, 18, 19 ou 20 em que o composto de fórmula 1.0 é:



15 25. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o composto de fórmula 1.0 é composto de fórmula 1.3, e Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.1, 2.2, e 2.3, e 2.3 é selecionado do grupo consistindo em:



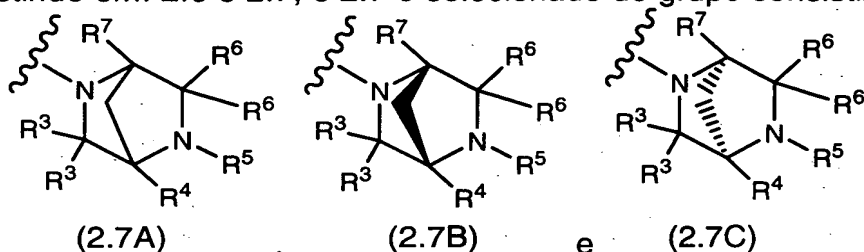
20 e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, em que R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são selecionados do grupo consistindo em: H e metila.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.1 e 2.3B.

28. Composto de acordo com a reivindicação 27, em que Q é 2.1, e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada H.

5 29. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o composto de fórmula 1.0 é composto de fórmula 1.3, e Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.6 e 2.7, e 2.7 é selecionado do grupo consistindo em:



e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em: H e alquila.

10 30. Composto de acordo com a reivindicação 29, em que R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são selecionados do grupo consistindo em: H e metila.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.6, 2.7A e 2.7B.

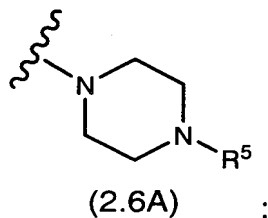
15 32. Composto de acordo com a reivindicação 31, em que Q é 2.6, e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada H.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, em que Q é 2.7A, e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada H.

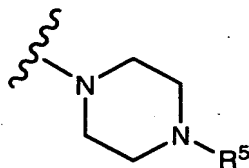
34. Composto de acordo com a reivindicação 33, em que Q é 2.7B, e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada H.

20 35. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é selecionado do grupo consistindo em:

(A)

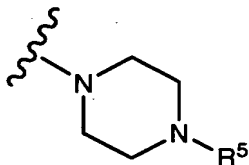


(B)



substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em grupos R^3 , contanto que os referidos um ou dois substituintes não são H;

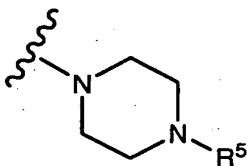
(C)



5

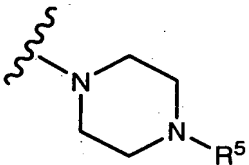
substituído com um ou dois grupos alquila;

(D)



substituído com um ou dois grupos metila;

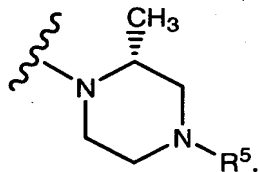
(E)



substituído com um grupo metila; e

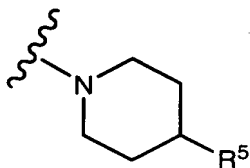
10

(F)



36. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é selecionado do grupo consistindo em:

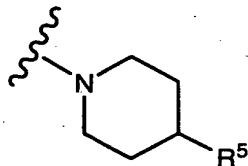
(A)



substituído com um ou dois substituintes independentemente se-

lecionados do grupo consistindo em grupos R^3 , contanto que referidos um ou dois substituintes não são H;

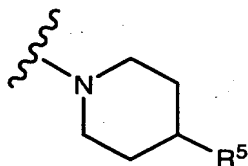
(B)



substituído com um ou dois grupos alquila;

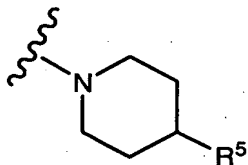
5

(C)



substituído com um ou dois grupos metila; e

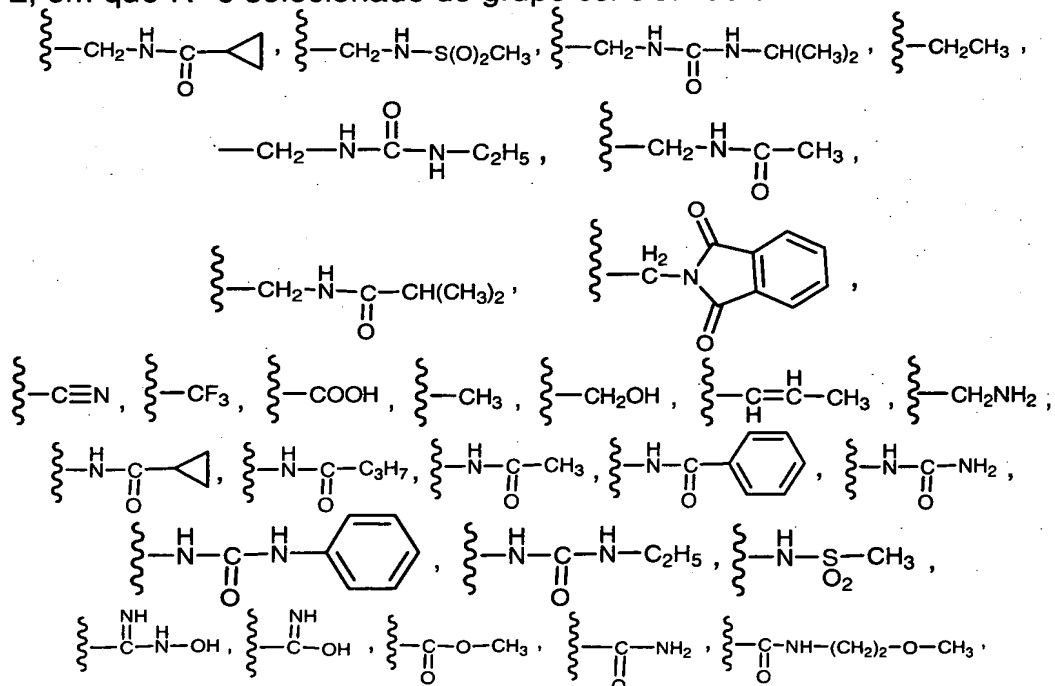
(D)

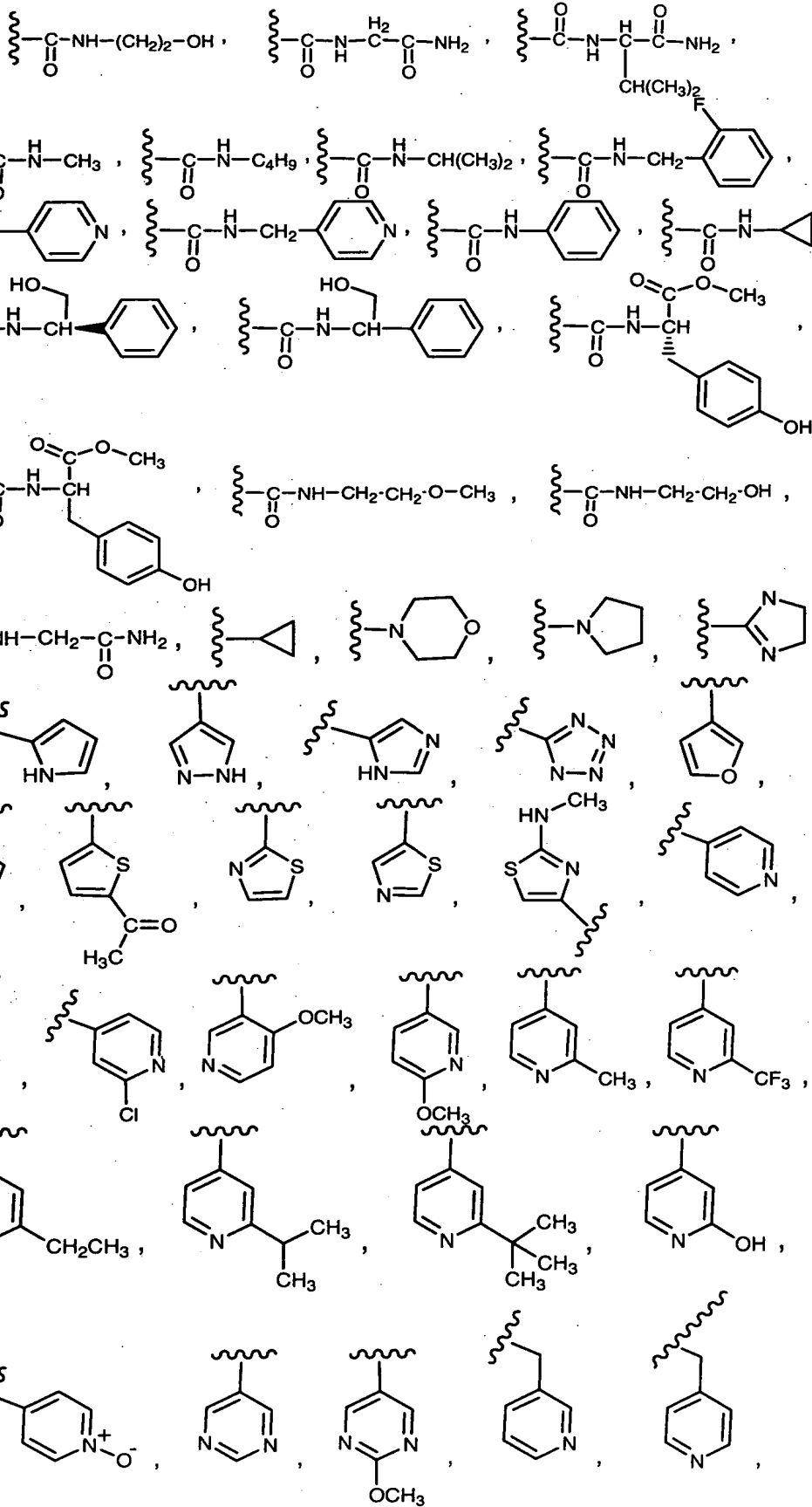


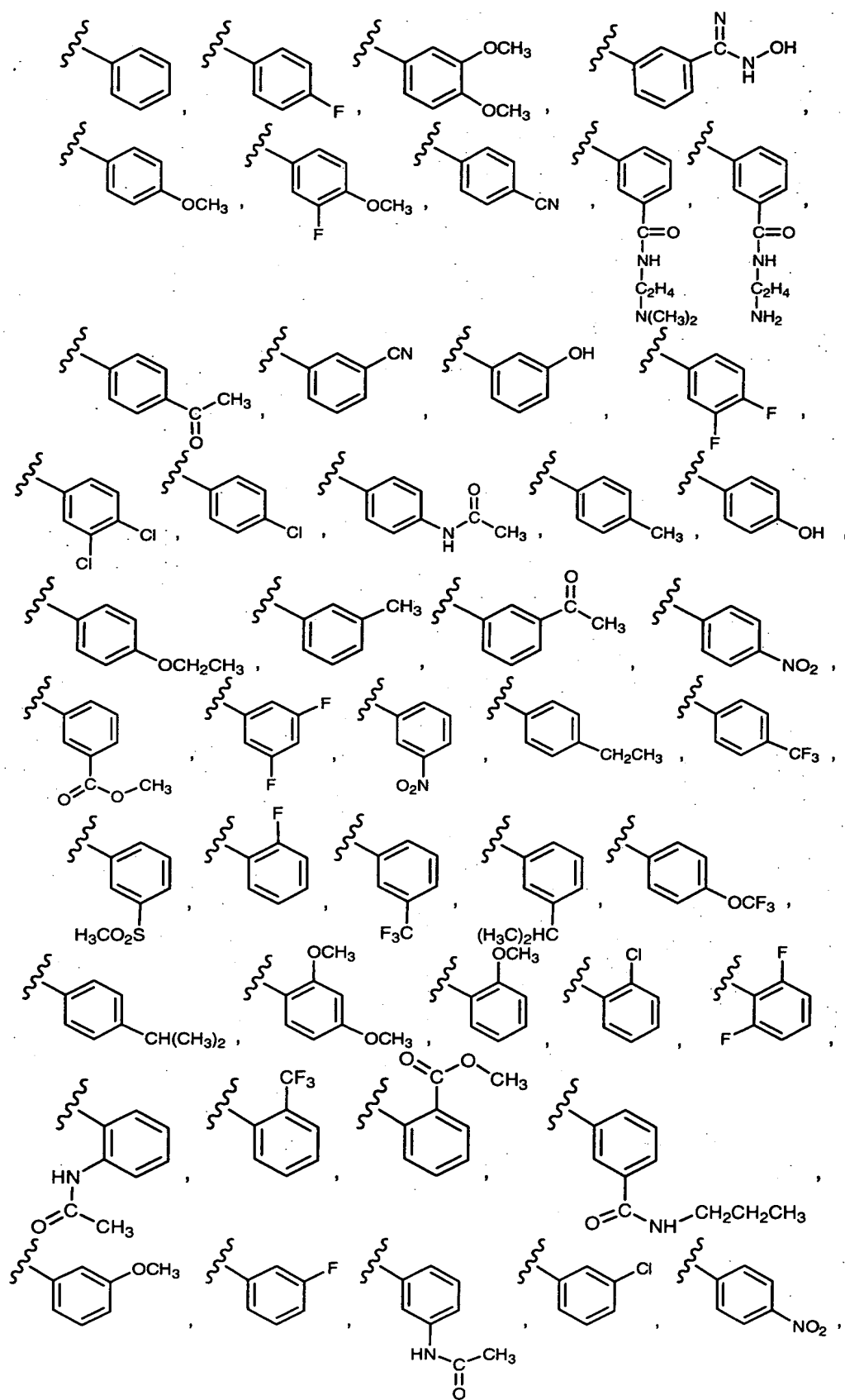
substituído com um grupo metila.

37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

10 ou 2, em que R^1 é selecionado do grupo consistindo em:







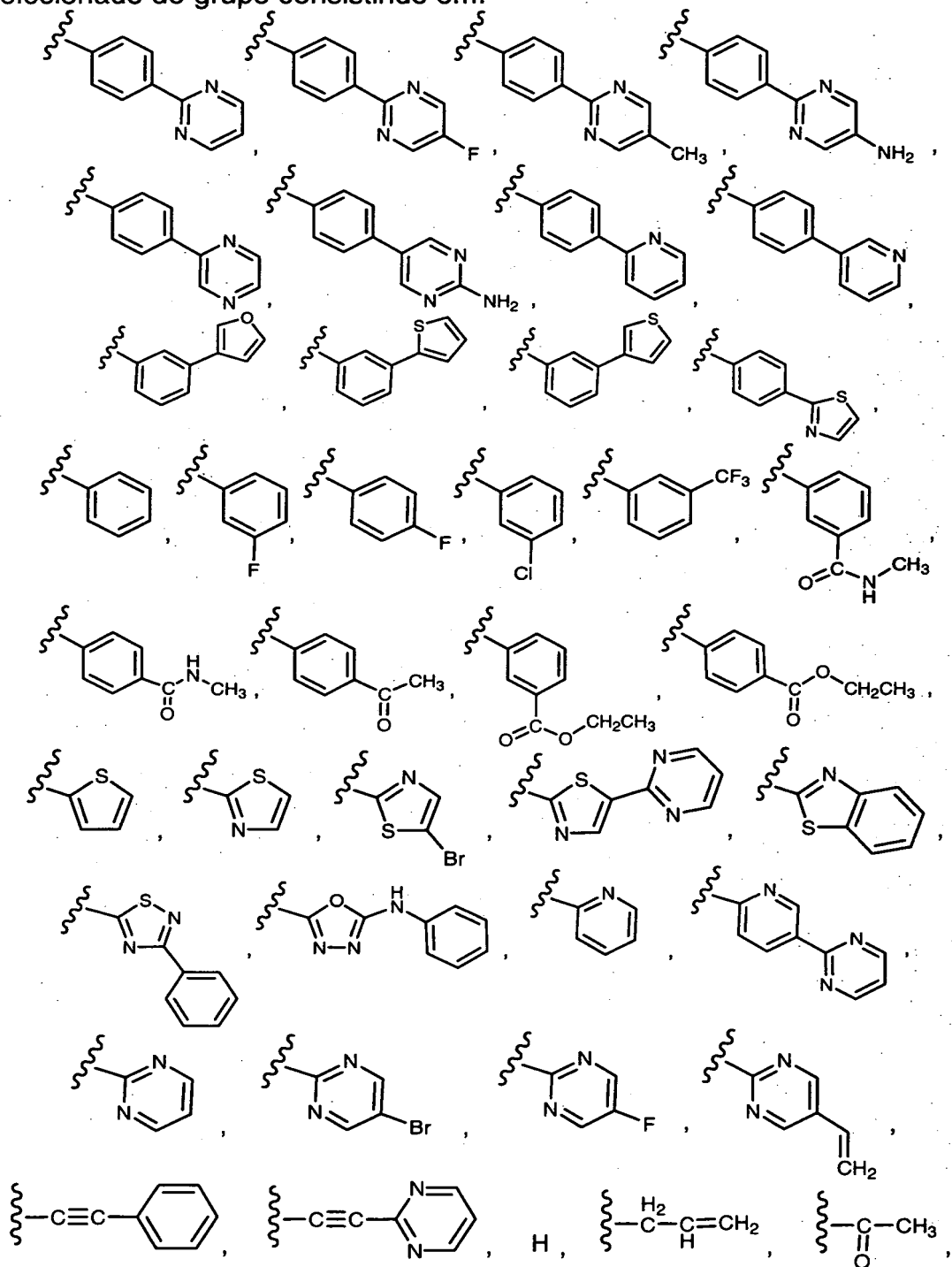


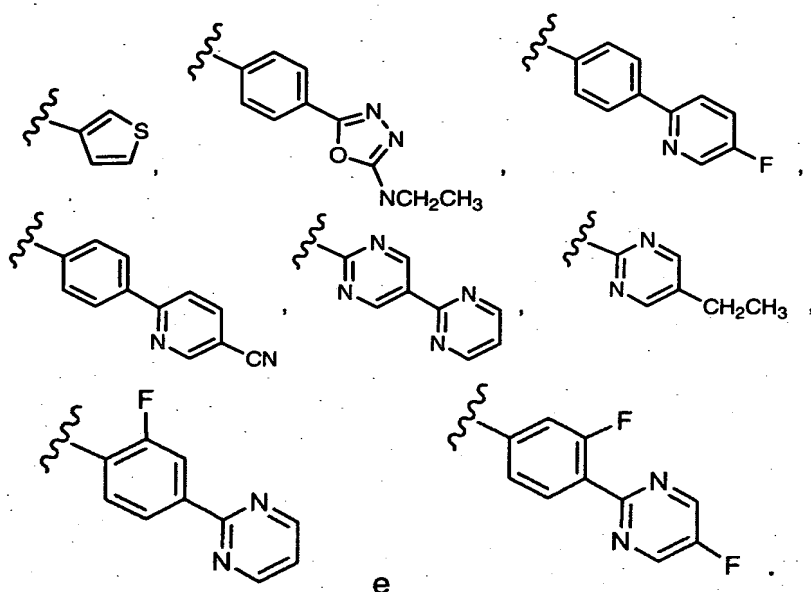
38. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é arila.

39. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é he-

teroarila ou heteroarila substituída.

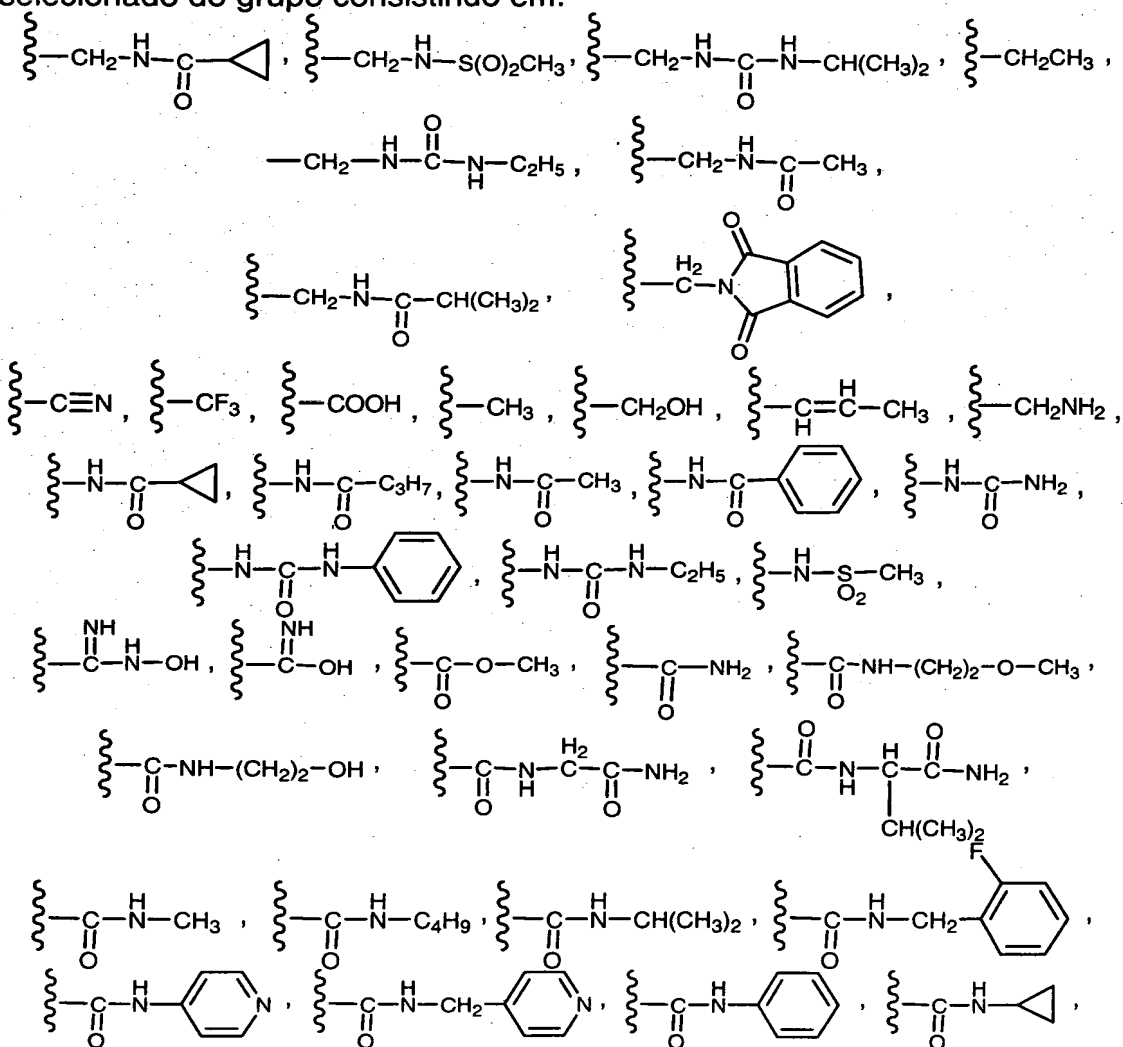
40. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em:

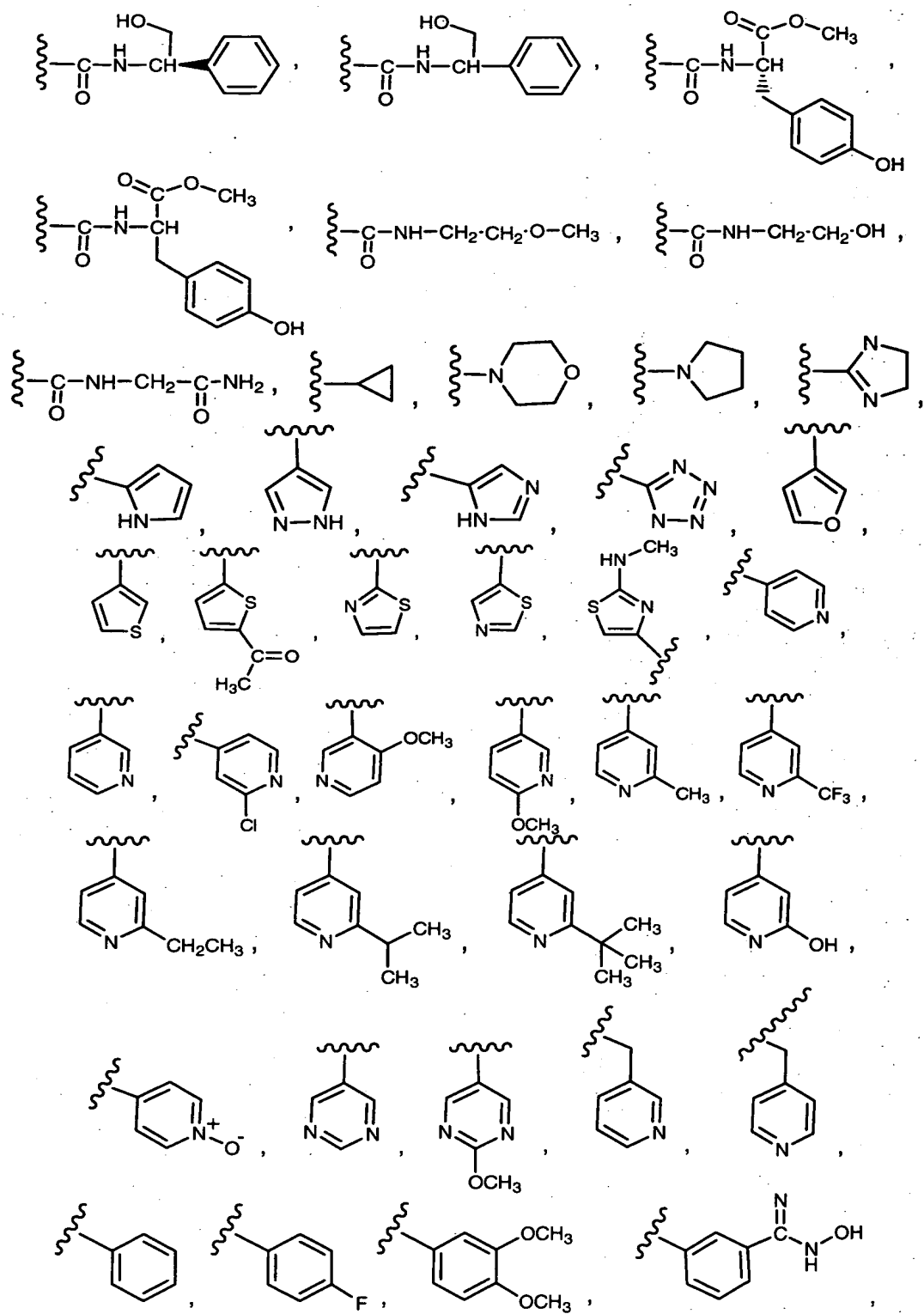


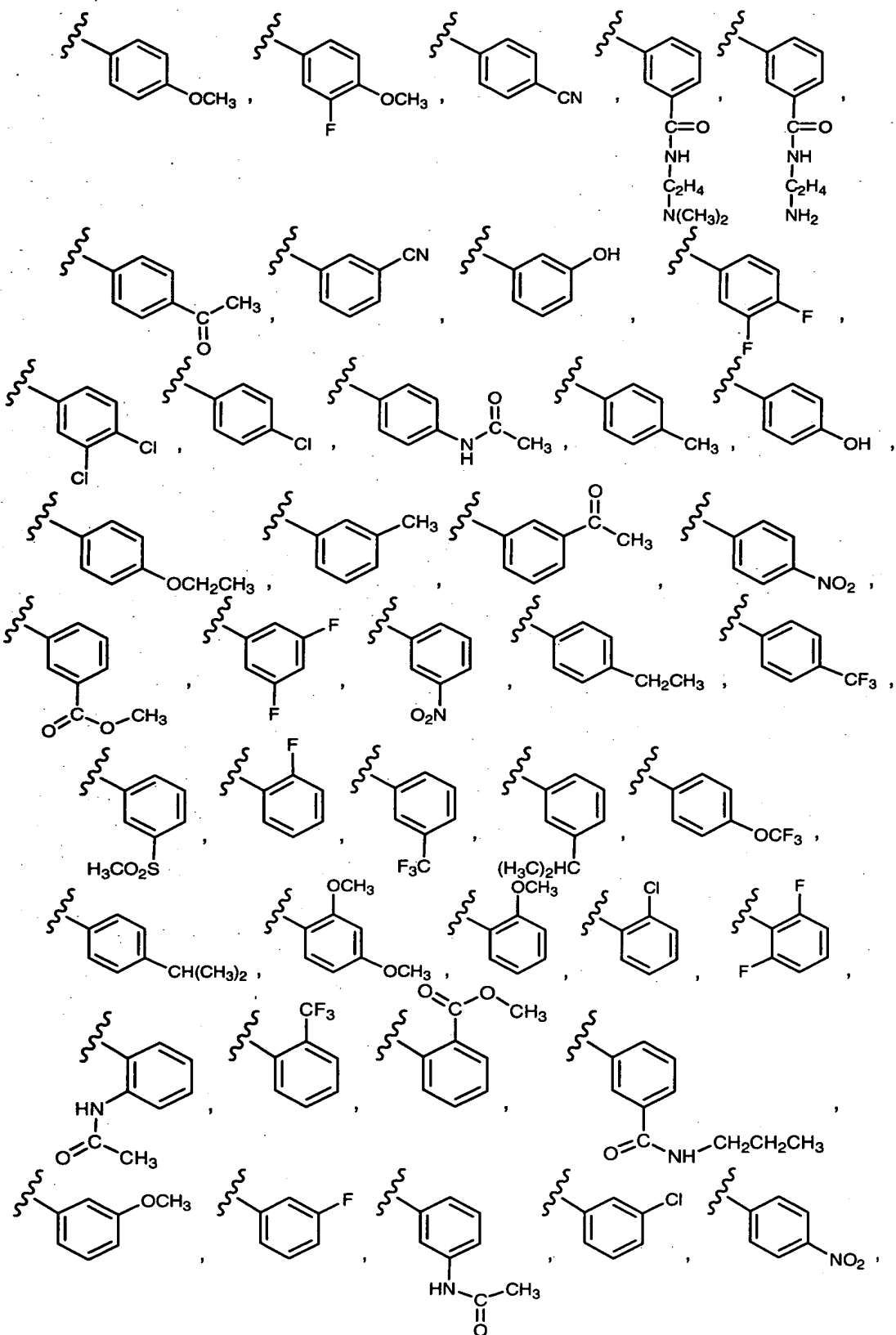


e

41. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 7, em que R¹ é selecionado do grupo consistindo em:

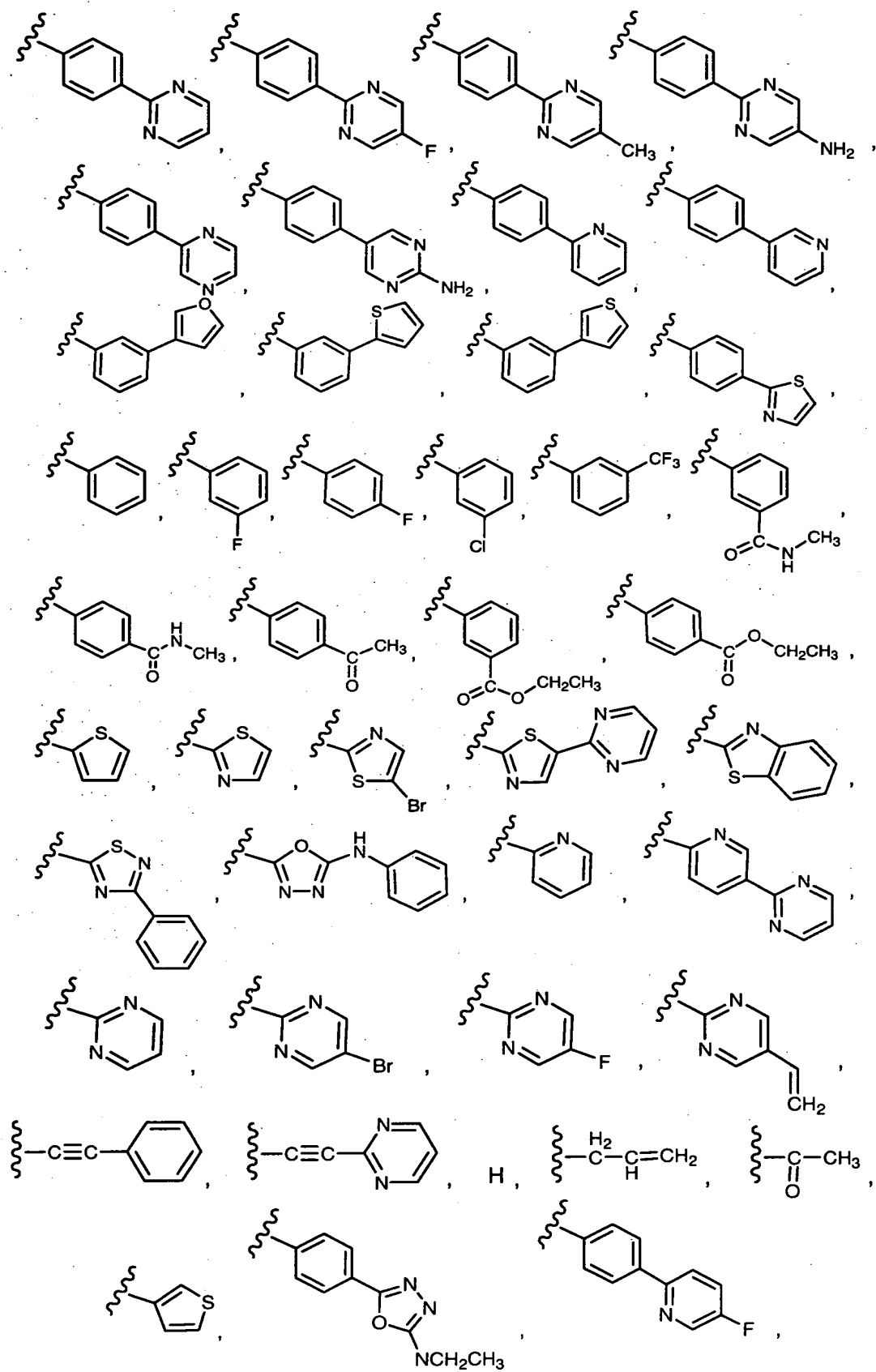


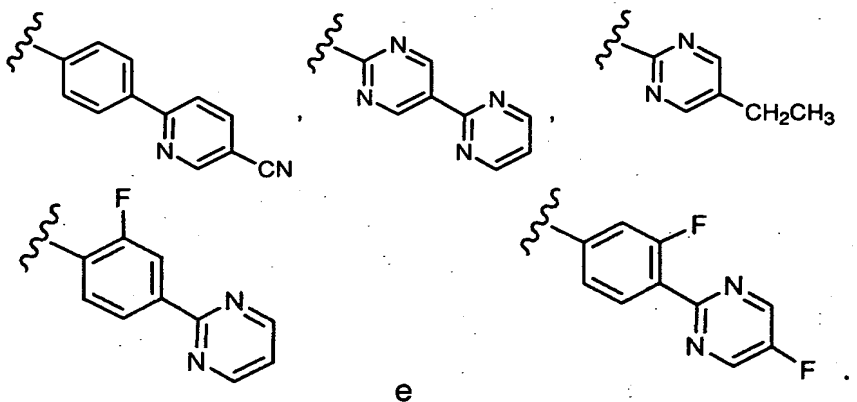




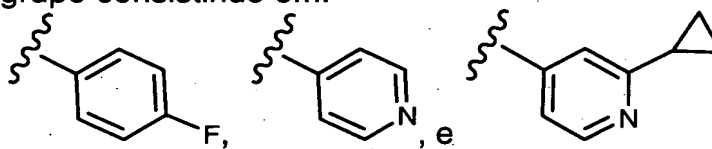


R^5 é selecionado do grupo consistindo em:

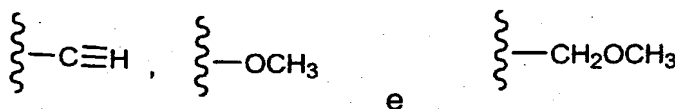




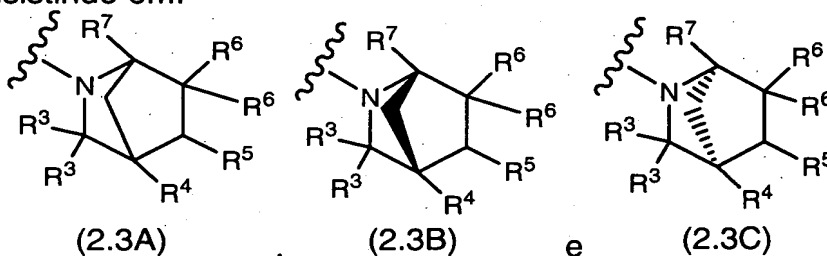
42. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que R^1 é selecionado do grupo consistindo em:



43. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 41, em que R^2 é selecionado do grupo consistindo em:



5 44. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.1, 2.2, e 2.3, e 2.3 é selecionado do grupo consistindo em:

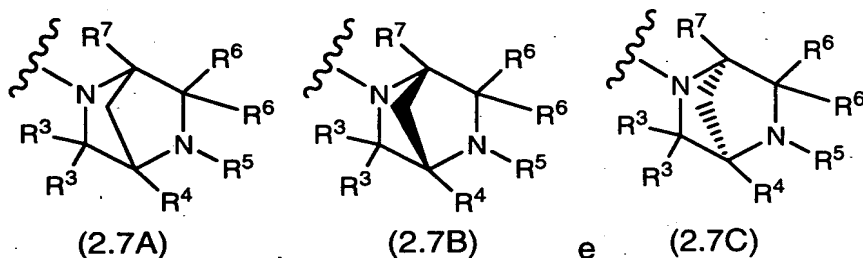


e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

10 45. Composto de acordo com a reivindicação 44, em que R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada H.

46. Composto de acordo com a reivindicação 45, em que Q é 2.1.

15 47. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.6 e 2.7, e 2.7 é selecionado do grupo consistindo em:



e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

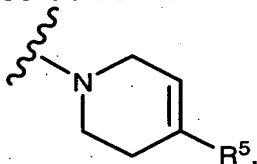
48. Composto de acordo com a reivindicação 47, em que R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada H.

5 49. Composto de acordo com a reivindicação 48, em que Q é 2.6.

50. Composto de acordo com a reivindicação 48, em que Q é 2.7B.

51. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que Q é selecionado do grupo consistindo em: 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, e 2.22, e R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em: H e alquila.

52. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é



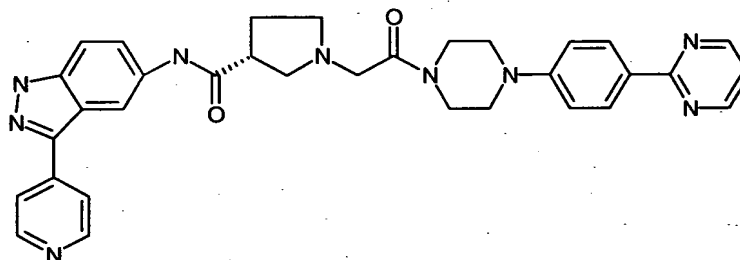
53. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionada do grupo consistindo em:

15 (A) os compostos finais de exemplos 1 a 611;

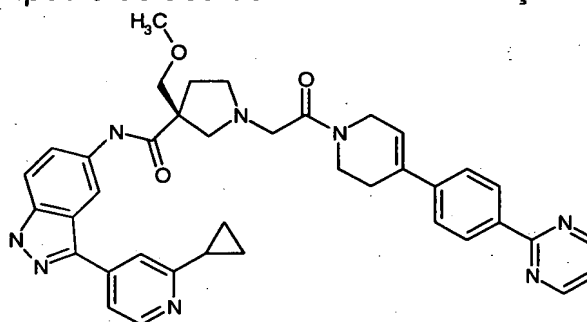
(B) os compostos finais de exemplos 1, 2, 4-61, 65-73, 77-84, 86, 88-98, 100, 102-114, 116-118, 120, 121, 124, 125, 151-155, 159-179, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 253-259, 260-299, 301-318, 320-323, 332-347, 356 (Isômero Z), 356 (Isômero E), 357-360, 362, 362 (composto 9P), 364, 368-436, 440-509, 511-602, 606, 607 e 609-611; e

20 (C) os compostos finais de exemplos 6, 100, 183, 184, 186, 188-192, 261, 440-450, e 510-517.

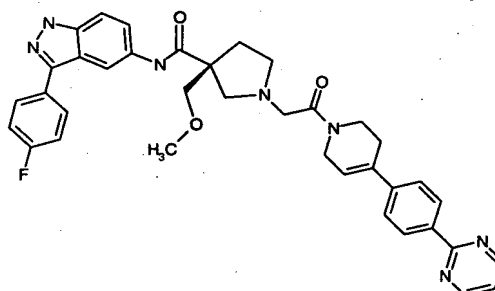
54. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



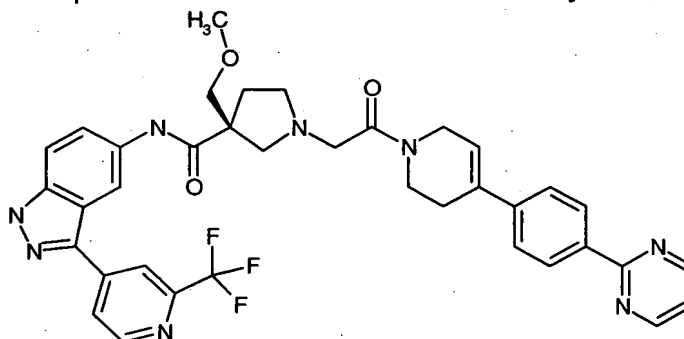
55. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



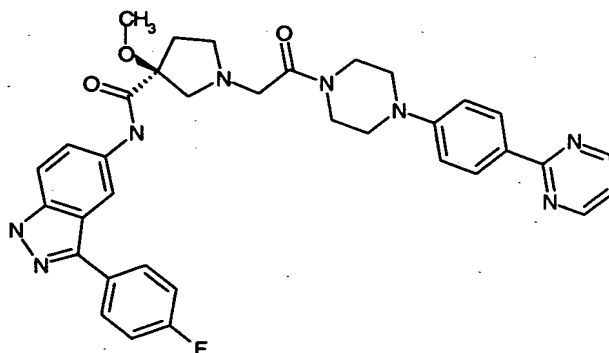
56. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



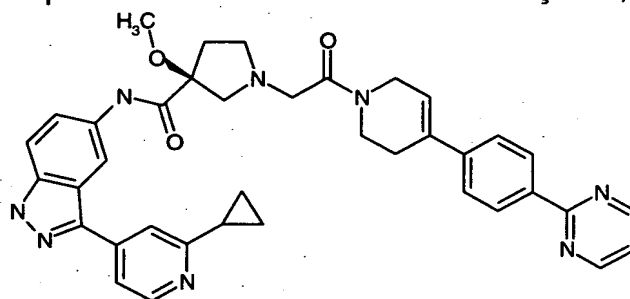
57. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



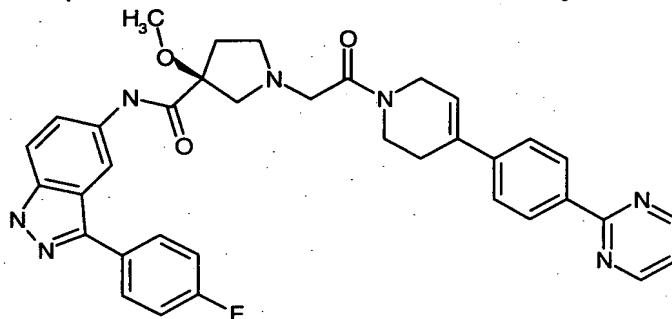
58. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



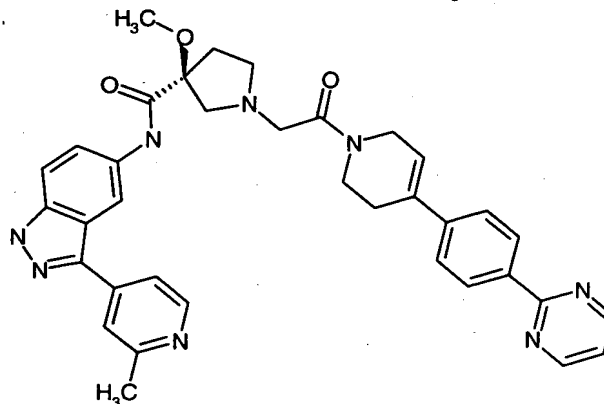
59. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



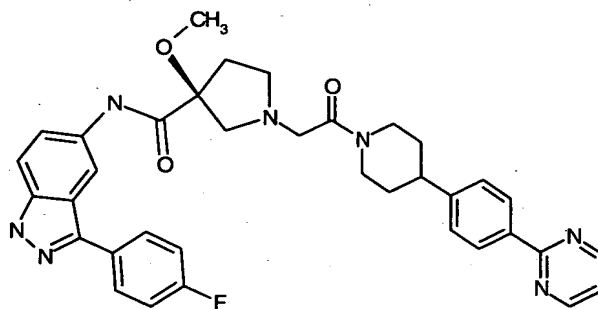
60. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



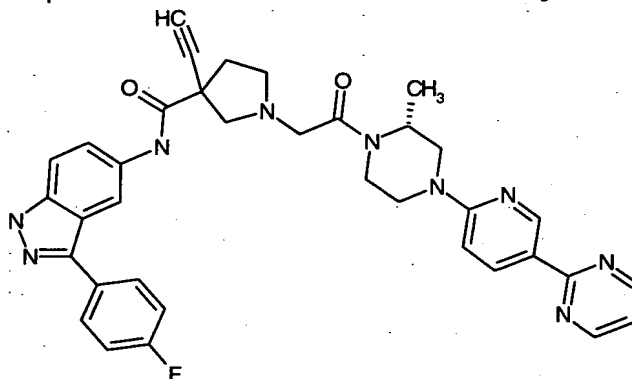
61. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



62. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



63. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



64. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto como definido na reivindicação 1, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 65. Uso de pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 63:

(A) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer;

(B) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer, o referido medicamento sendo utilizado com pelo menos um agente quimioterapêutico; ou

(C) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer, o referido medicamento sendo utilizado com pelo menos um agente quimioterapêutico, e terapia de radiação.

15 66. Uso de pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 63, para a fabricação de um medicamento para tratar câncer, o referido medicamento sendo utilizado com pelo menos um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em: (1) taxanos, (2) compostos coordenadores de platina, (3) inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGF) que são anticorpos, (4) Inibidores EGF que são

pequenas moléculas, (5) inibidores de fator de crescimento endolital vascular (VEGF) que são anticorpos, (6) Inibidores de cinase de VEGF que são pequenas moléculas, (7) antagonistas de receptor de estrogênio ou moduladores de receptor de estrogênio seletivo (SERMs), (8) derivados de nucleosídeo antitumor, (9) epotilonas, (10) inibidores de topoisomerase, (11) alcalóides vinca, (12) anticorpos que são inibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$, (13) antagonistas de folato, (14) inibidores de ribonucleotídeo redutase, (15) antraciclina, (16) biológicos; (17) inibidores de angiogênese e/ou supressores de fator alfa de necrose de tumor (TNF-alfa) tais como talidomida (ou imid relacionado), (18) inibidores de Bcr/abl cinase, (19) MEK1 e/ou inibidores de MEK 2 que são pequenas moléculas, (20) inibidores de IGF-1 e IGF-2 que são pequenas moléculas, (21) inibidores de molécula pequena de RAF e BRAF cinases, (22) inibidores de molécula pequena de cinases dependentes de ciclo celular tais como CDK1, CDK2, CDK4 e CDK6, (23) agentes de alquilação, e (24) inibidores farnesil proteína transferase.

67. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 63, para a fabricação de um medicamento para tratar câncer, o referido medicamento sendo utilizado com pelo menos um inibidor de transdução de sinal.

68. Uso de pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 63:

(A) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer em que referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de cólon, leucemias mielóides, câncer de tireóide, síndrome mielodisplásica, carcinoma de bexiga, carcinoma epidérmico, melanoma, câncer de próstata, câncer de mama, cânceres de cabeça e pescoço, câncer de ovário, cânceres de cérebro, cânceres de origem mesenquimatosa, sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de rim, hepatomas, linfoma de não-Hodgkin, mieloma múltiplo, e carcinoma de tireóide anaplásica;

(B) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer em que referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: melanoma, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer colorretal, câncer de pulmão,

câncer de mama, e câncer de ovário; ou

(C) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer em que referido medicamento que está sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico, e em que referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: melanoma, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer de ovário.

69. Uso de pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 63:

10 (A) para fabricação de um medicamento para tratar melanoma;

(B) para fabricação de um medicamento para tratar melanoma, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

15 (C) para fabricação de um medicamento para tratar câncer pancreático;

(D) para fabricação de um medicamento para tratar câncer pancreático; o referido medicamento sendo utilizado com pelo menos um agente quimioterapêutico;

20 (E) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de tireóide;

(F) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de tireóide, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

25 (G) para fabricação de um medicamento para tratar câncer colorretal;

(H) para fabricação de um medicamento para tratar câncer colorretal, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

30 (I) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de pulmão;

(J) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de pulmão, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(K) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de mama;

(L) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de mama, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(M) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de ovário;

(N) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de ovário, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(O) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de mama dependente de hormônios, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com agentes anti-hormonal;

(P) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de mama dependente de hormônios, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com agentes anti-hormonal, e em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(Q) para a fabricação de um medicamento para prevenir câncer de mama dependente de hormônios, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com agentes anti-hormonal;

(R) para a fabricação de um medicamento para prevenir câncer de mama dependente de hormônios, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com agentes anti-hormonal, e em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(S) para fabricação de um medicamento para tratar cérebro;

(T) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de cérebro, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(U) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de cérebro, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com um agente quimioterapêutico em que o referido agente quimioterapêutico é temozolomida;

(V) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de

mama;

(W) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de mama, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

5 (X) para fabricação de um medicamento para tratar síndrome mielodisplásica ;

(Y) para fabricação de um medicamento para tratar síndrome mielodisplásica, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

10 (Z) para fabricação de um medicamento para tratar leucemias mielóides;

(AA) para fabricação de um medicamento para tratar leucemias mielóides, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

15 (AB) para fabricação de um medicamento para tratar leucemia mielogenosa aguda;

(AC) para fabricação de um medicamento para tratar leucemia mielogenosa aguda, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

20 (AD) para fabricação de um medicamento para tratar leucemia mielomonocítica crônica;

(AE) para fabricação de um medicamento para tratar leucemia mielomonocítica crônica, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

25 (AF) para fabricação de um medicamento para tratar leucemia mielogenosa crônica;

(AG) para fabricação de um medicamento para tratar leucemia mielogenosa crônica, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

30 (AH) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de bexiga;

(AI) para fabricação de um medicamento para tratar câncer de bexiga, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo

menos um agente quimioterapêutico;

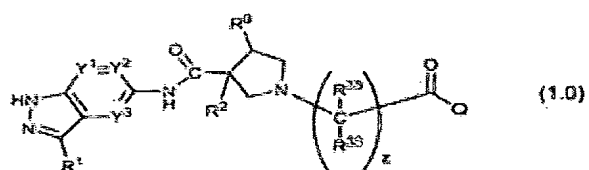
(AJ) para fabricação de um medicamento para tratar linfoma de não-Hodgkin;

- 5 (AK) para fabricação de um medicamento para tratar linfoma de não-Hodgkin, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico;

(AL) para fabricação de um medicamento para tratar mieloma múltiplo; ou

- 10 (AM) para fabricação de um medicamento para tratar mieloma múltiplo, o referido medicamento sendo utilizado em combinação com pelo menos um agente quimioterapêutico.

P/0619823-6

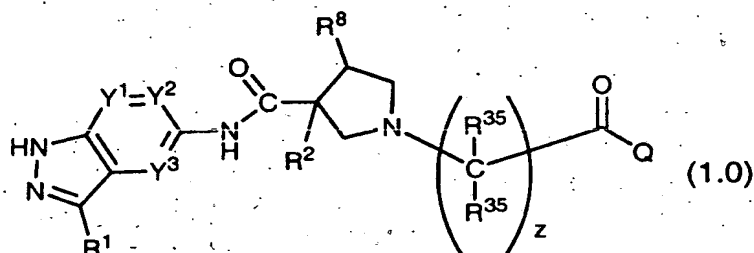


RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS QUE SÃO INIBIDORES DE ERK".

A presente invenção refere-se a inibidores de ERK de fórmula

1.0:



- 5 e os sais farmacologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos. Q é um anel de piperidina ou piperazina que pode ter um anel em ponte ou um fundido. O anel de piperidina pode ter uma ligação dupla no anel. Todos os outros substituintes são como definido aqui. São também descritos métodos de tratar câncer utilizando os compostos de fórmula 1.0.