

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/80 (2009.01) **C07D 401/06** (2009.01)
C07D 413/04 (2009.01) **C07D 413/14** (2009.01)
C07D 401/04 (2009.01) **C07D 417/04** (2009.01)
C07D 471/04 (2009.01) **C07D 237/24** (2009.01)
A61K 31/44 (2009.01) **A61K 31/4353**
(2009.01)
A61K 31/501 (2009.01) **A61K 31/5025**
(2009.01)
A61P 35/00 (2009.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.11.18**

(30) Prioridade(s): **2003.11.19 US 523270 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.07.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.01.12**
041/2011

(73) Titular(es):

ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET BOULDER, CO 80301US

(72) Inventor(es):

JOSEPH P. LYSSIKATOS	US
ALLISON L. MARLOW	US
ELI WALLACE	US
JEONGBEOB SEO	US
HONG WOON YANG	US

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE MEK**

(57) Resumo:

SÃO DESCRITOS COMPOSTOS DA FÓRMULA I E SEUS SAIS E PROFÁRMACOS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, EM QUE R1, R2, R7, R8 E R9, W, X, Y E Z SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO. TAIS COMPOSTOS SÃO INIBIDORES DE MEK E SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS HIPERPROLIFERATIVAS, TAIS COMO CANCRO E INFLAMAÇÃO, EM MAMÍFEROS E ESTADOS INFLAMATÓRIOS. TAMBÉM SÃO DESCRITOS MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS HIPERPROLIFERATIVAS EM MAMÍFEROS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESSES COMPOSTOS.

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE MEK"

1. Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a uma série de compostos heterocíclicos que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como cancro e inflamação, em mamíferos. Esta invenção também se refere a esses compostos no tratamento de doenças hiperproliferativas em mamíferos, especialmente humanos e a composições farmacêuticas contendo tais compostos.

2. Descrição do estado da técnica

A sinalização celular através de receptores de factores de crescimento e proteína-quinases é um regulador importante do crescimento, proliferação e diferenciação celular. No crescimento normal de células, os factores de crescimento, através da activação do receptor (*i. e.* PDGF ou EGF e outros), activam as vias de MAP-quinase. Uma das vias de MAP-quinase mais importante e mais bem compreendida, envolvida no crescimento celular normal e descontrolado, é a via da Ras/Raf-quinase. A Ras ligada a GTP activo resulta na activação e fosforilação indirecta de Raf-quinase. Em seguida, a Raf fosforila as MEK1 e 2 em dois resíduos de serina (S218 e S222 para a MEK1 e S222 e S226 para a MEK2) (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology*, **2001**, 332, 417-431). A MEK activada fosforila então os seus únicos

substratos conhecidos, as MAP-cinases, ERK1 e 2. A fosforilação de ERK pela MEK ocorre em Y204 e T202 para a ERK1 e em Y185 e T183 para a ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology*, **2001**, 332, 417-431). A ERK fosforilada dimeriza e transloca-se, em seguida, para o núcleo onde se acumula (Khokhlatchev et al., *Cell*, **1998**, **93**, 605-615). No núcleo, a ERK envolve-se em várias funções celulares importantes, incluindo mas não se limitando a transporte nuclear, transdução de sinal, reparação de ADN, preparação e translocação de nucleossomas, e processamento e tradução de ARNm (Ahn et al., *Molecular Cell*, **2000**, 6, 1343-1354). Em geral, o tratamento de células com factores de crescimento conduz à activação de ERK1 e 2 que resulta em proliferação e, em alguns casos, em diferenciação (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.*, **1998**, 74, 49-139).

Nas doenças proliferativas, as mutações genéticas e/ou sobreexpressão de receptores de factores de crescimento, proteínas de sinalização a jusante ou proteína-cinases envolvidas na via de ERK-cinase conduzem a proliferação celular descontrolada e, eventualmente, à formação de tumor. Por exemplo, alguns cancros contêm mutações que resultam na activação contínua desta via devido à produção contínua de factores de crescimento. Outras mutações podem conduzir a defeitos na desactivação do complexo de Ras ligado a GTP activado, resultando novamente na activação da via de MAP-cinase. Formas oncogénicas, mutadas de Ras são encontradas em 50% dos cancros do cólon e >90% dos pancreáticos bem como em muitos outros tipos de cancros (Kohl et al., *Science*, **1993**, 260, 1834-1837). Recentemente, identificou-se mutações de bRaf em mais de 60% de melanomas malignos (Davies, H. et al., *Nature*, **2002**, 417, 949-954). Estas mutações na bRaf resultam numa cascata de MAP-cinase constitutivamente activa. Estudos de

amostras de tumores primários e linhas de células mostraram também actividade constitutiva ou sobreactivação da via de MAP-cinase em cancros do pâncreas, cólon, pulmão, ovário e rim (Hoshino, R. et al., *Oncogene*, **1999**, 18, 813-822). Portanto, existe uma correlação forte entre cancros e uma via de MAP-cinase sobreactiva resultante de mutações genéticas.

Como a actividade constitutiva ou sobreactivação da cascata de MAP-cinase desempenha um papel fundamental na proliferação e diferenciação celular, julga-se que a inibição desta via seja benéfica em doenças hiperproliferativas. A MEK é uma interveniente chave nesta via, já que se encontra a jusante das Ras e Raf. Além disso, é um alvo terapêutico atractivo porque os únicos substratos conhecidos para fosforilação pela MEK são as MAP-cinases, ERK1 e 2. Em vários estudos foi demonstrado que a inibição da MEK tem um benefício terapêutico potencial. Por exemplo, foi demonstrado que inibidores de MEK de molécula pequena inibem o crescimento de tumores humanos em xenoenxertos em ratinhos nude, (Sebolt-Leopold et al., *Nature-Medicine*, **1999**, 5 (7), 810-816; Trachet et al., AACR 6-10 de Abril de 2002, Poster nº 5426; Tecle, H., IBC 2nd International Conference of Protein-kinases, 9-10 de Setembro de 2002), bloqueiam a alodínia estática em animais (documento WO 01/05390 publicado em 25 de Janeiro de 2001) e inibem o crescimento de células de leucemia mielóide aguda (Milella et al., *J. Clin. Invest.*, **2001**, 108 (6), 851-859).

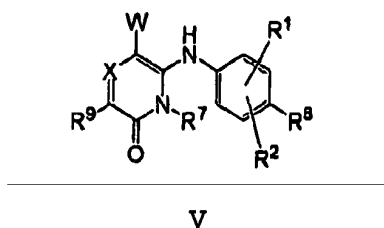
Inibidores de molécula pequena de MEK foram divulgados, incluindo nas Publicações de Patentes U.S. Nºs 2003/0232869, 2004/0116710 e 2003/0216460, e nos Pedidos de Patente U.S. com os Nº de Série 10/654580 e 10/929295, cada um dos quais é aqui incorporado por referência. Nos últimos anos surgiram, pelo

menos, quinze pedidos de patente adicionais. Ver, por exemplo: Patente U.S. Nº 5525625; e documentos WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077914; e WO 03/077855. Sebolt-Leopold J.S. *et al.* descreve o PD 184 352, um composto que bloqueia especificamente a activação de MAPK.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção proporciona novos compostos heterocíclicos, e os seus sais e profármacos farmacologicamente aceitáveis, que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas. Especificamente, uma forma de realização da presente invenção refere-se a compostos de Fórmula **V** que actuam como inibidores de MEK.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona compostos das Fórmulas **I-V**:



incluindo enantiómeros resolvidos, diastereómeros e os seus sais farmacologicamente aceitáveis,

em que

X é N ou CR¹⁰;

R¹, R², R⁸, R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alcenilo C₂-C₁₀, alcinilo C₂-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo ou -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, e em que os referidos anéis de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo podem estar ainda substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ e OR³;

R^7 é hidrogénio, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} ; alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, e em que os referidos anéis de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo podem estar ainda substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 e OR^3 ;

R^3 é hidrogénio, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato ou um resíduo de aminoácido; em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo,

ou R^3 e R^4 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que qualquer dos referidos anéis carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^4 e R^5 são independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que o referido alquilo ou qualquer dos referidos anéis carbocíclico, heteroarilo e heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido,

$-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$,
 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$,
 arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^6 é trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
 arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo ou heterociclilalquilo, em que qualquer das
 referidas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo,
 arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e
 heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou
 mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na
 condição de que não esteja substituído num arilo ou
 heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo,
 difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$,
 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e
 heterociclilalquilo;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente hidrogénio,
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo e arilalquilo, e R^{14} é
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcenilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo e arilalquilo;

ou quaisquer dois de R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} em conjunto com o
 átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico,
 heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que
 qualquer dos referidos alquilo, alcenilo, arilo,
 arilalquilo, anéis carbocíclicos, anéis de heteroarilo ou
 anéis heterocíclicos estão opcionalmente substituídos com um

ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

W é heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ ou CR^3OR^3 , em que qualquer dos referidos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ e CR^3OR^3 está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, azido, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $\text{alquilo } C_1-C_{10}$, $\text{alcenilo } C_2-C_{10}$, $\text{alcinilo } C_2-C_{10}$, cicloalquilo e $\text{heterocicloalquilo}$, em que qualquer dos referidos $\text{alquilo } C_1-C_{10}$, $\text{alcenilo } C_2-C_{10}$, $\text{alcinilo } C_2-C_{10}$, cicloalquilo e $\text{heterocicloalquilo}$ está opcionalmente substituído com 1 ou mais grupos independentemente seleccionados de $-NR^3R^4$ e $-OR^3$; na condição de que quando X é CH, W não pode ser $C(O)\text{arilo}$ ou $C(O)\text{heteroarilo}$ e ainda

na condição de que quando X é CH, W é $C(O)OR^3$ e R^9 é F, R^7 não pode ser H;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

j é 0, 1 ou 2.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona composições que inibem a MEK compreendendo um ou mais compostos de Fórmula **V**.

A invenção também é dirigida a sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmula **V**. Também são descritos métodos de preparação dos compostos de Fórmula **V**.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de utilização dos compostos desta invenção como um medicamento para tratar doenças ou estados médicos mediados por MEK. Por exemplo, esta invenção proporciona um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo ou um estado inflamatório num mamífero compreendendo a administração ao referido mamífero de um ou mais compostos de Fórmula **V** ou um seu sal farmacologicamente aceitável numa quantidade eficaz para tratar o referido distúrbio hiperproliferativo.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona o tratamento ou prevenção de um estado mediado por MEK, compreendendo a administração a um humano ou animal necessitado do mesmo, de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula **V** ou um seu sal farmacologicamente aceitável numa quantidade eficaz para tratar ou prevenir o referido estado mediado por MEK.

Os compostos da invenção podem ser ainda vantajosamente utilizados em associação com outros agentes terapêuticos conhecidos.

A invenção também se refere a composições farmacêuticas que inibiam a MEK, compreendendo uma quantidade eficaz de um

composto seleccionado dos compostos de Fórmula **V** ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um aspecto adicional da invenção é a utilização de um composto de Fórmula **V** na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou estado médico mediado por MEK num animal de sangue quente, de um modo preferido, um mamífero, de um modo mais preferido, um humano, que sofre desse distúrbio. Mais particularmente, a invenção inclui a utilização de um composto da invenção na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de um distúrbio hiperproliferativo ou um estado inflamatório num mamífero.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Nas Figuras:

A Figura 1 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 5-7.

A Figura 2 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 7 e 11.

A Figura 3 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 14 e 15.

A Figura 4 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 16.

A Figura 5 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 18-23.

A Figura 6 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 25-27.

A Figura 7 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 33.

A Figura 8 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 34-36.

A Figura 9 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 40.

A Figura 10 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 42-46.

A Figura 11 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 47.

A Figura 12 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 48.

A Figura 13 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 49.

A Figura 14 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 51.

A Figura 15 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 54-57.

A Figura 16 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 54 e 56.

A Figura 17 mostra um esquema reaccional para uma síntese alternativa dos compostos 54-57.

A Figura 18 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 54 e 60.

A Figura 19 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 62-64.

A Figura 20 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 63.

A Figura 21 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 61 e 66.

A Figura 22 mostra um esquema reaccional para uma síntese alternativa do composto 61.

A Figura 23 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 65.

A Figura 24 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 65 e 70.

A Figura 25 mostra um esquema reaccional para uma síntese alternativa do composto 65.

A Figura 26 mostra um esquema reaccional para uma síntese alternativa do composto 65.

A Figura 27 mostra um esquema reaccional para uma síntese alternativa do composto 65.

A Figura 28 mostra um esquema reaccional para uma síntese alternativa do composto 61.

A Figura 29 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 80.

A Figura 30 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 81 e 82.

A Figura 31 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 83 e 84.

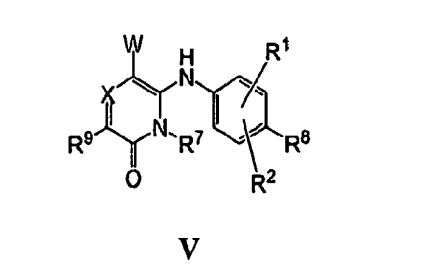
A Figura 32 mostra um esquema reaccional para a síntese do composto 85.

A Figura 33 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 86-91.

A Figura 34 mostra um esquema reaccional para a síntese dos compostos 92 e 93.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos da Fórmula **V** e os seus sais farmacologicamente aceitáveis são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas. Especificamente, um aspecto da presente invenção refere-se a compostos de Fórmula **V** que actuam como inibidores de MEK.



e os seus sais farmacologicamente aceites, em que:

X é N ou CR¹⁰;

R¹, R², R⁸, R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogénio, halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alcenilo C₂-C₁₀, alcinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo ou -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, e em que os referidos anéis de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo podem estar ainda substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 e OR^3 ;

R^7 é hidrogénio, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, e em que os referidos anéis de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo podem estar ainda substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ e OR³;

R³ é hidrogénio, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alcenilo C₂-C₁₀, alcinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato ou um resíduo de aminoácido, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo,

ou R³ e R⁴ em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que qualquer dos referidos anéis carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo,

trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^4 e R^5 são independentemente hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou

R^4 e R^5 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que o referido alquilo ou qualquer dos referidos anéis carbocíclico, heteroarilo e heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^6 é trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$,

$-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, arilo e arilalquilo, e R^{14} é alquilo inferior, alcenilo inferior, arilo e arilalquilo;

ou quaisquer dois de R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que qualquer dos referidos alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo, anéis carbocíclicos, anéis de heteroarilo ou anéis heterocíclicos está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

W é heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ ou CR^3OR^3 , em que qualquer dos referidos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ e CR^3OR^3 está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, azido, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo e heterocicloalquilo, em que qualquer dos referidos alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo e heterocicloalquilo está opcionalmente

substituído com 1 ou mais grupos independentemente seleccionados de $-NR^3R^4$ e $-OR^3$;

na condição de que quando X é CH, W não pode ser C(O)arilo ou C(O)heteroarilo;

ainda na condição de que quando X é CH, W é C(O)OR³ e R⁹ é F, R⁷ não pode ser H;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

j é 0, 1 ou 2.

As Figuras 15-34 mostram exemplos não limitativos da síntese de compostos desta invenção com a Fórmula geral **V**.

Os termos "alquilo C₁-C₁₀", "alquilo", como aqui utilizados referem-se a um radical monovalente de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada possuindo um a dez átomos de carbono, em que o radical alquilo pode estar opcionalmente substituído, de um modo independente, com um ou mais substituintes descritos abaixo. Os exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo.

Os termos "alcenilo C₂-C₁₀" e "alcenilo" referem-se a um radical monovalente de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo dois a 10 átomos de carbono e, pelo menos, uma ligação dupla, e incluem etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo e semelhantes, em que o radical

alcenilo pode estar opcionalmente substituído, de um modo independente, com um ou mais substituintes aqui descritos, e inclui radicais possuindo orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z".

Os termos "alcinilo C₂-C₁₀" e "alcinilo" referem-se a um radical monovalente de hidrocarboneto linear ou ramificado de dois a doze átomos de carbono contendo, pelo menos, uma ligação tripla. Os exemplos incluem etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo e semelhantes, em que o radical alcinilo pode estar opcionalmente substituído, de um modo independente, com um ou mais substituintes aqui descritos.

O termo "alilo" refere-se a um radical possuindo a fórmula RC=CHCHR, em que R é alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo ou qualquer substituinte como aqui definido, em que o alilo pode estar opcionalmente substituído, de um modo independente, com um ou mais substituintes aqui descritos.

Os termos "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" ou "cicloalquilo C₃-C₁₀" referem-se a um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou parcialmente insaturado possuindo desde três a dez átomos de carbono. O termo "cicloalquilo" inclui estruturas cicloalquilo monocíclicas e policíclicas (e. g., bicíclicas e tricíclicas), em que as estruturas policíclicas incluem opcionalmente um cicloalquilo saturado ou parcialmente insaturado fundido com um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo saturado ou parcialmente insaturado ou com um anel arilo ou heteroarilo. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo. O cicloalquilo pode estar opcionalmente

substituído, de um modo independente, em um ou mais posições substituíveis com vários grupos. Por exemplo, tais grupos cicloalquilo podem estar opcionalmente substituídos com, por exemplo, alquilo C_1-C_6 , alcóxilo C_1-C_6 , halogéneo, hidróxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_1-C_6)amino, alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcóxilo C_1-C_6 , aminoalquilo(C_1-C_6), monoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6) ou dialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6).

O termo "heteroalquilo" refere-se a um radical monovalente de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada de um a doze átomos de carbono, em que, pelo menos, um dos átomos de carbono está substituído com um heteroátomo seleccionado de N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (*i. e.*, o heteroátomo pode surgir no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquilo pode estar opcionalmente substituído, de um modo independente, com um ou mais substituintes aqui descritos. O termo "heteroalquilo" abrange radicais alcóxilo e heteroalcóxilo.

Os termos "heterocicloalquilo", "heterociclo" ou "heterociclilo" referem-se a um radical carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos endocíclicos em que, pelo menos, um átomo endocíclico é um heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, sendo os átomos endocíclicos remanescentes C, em que um ou mais átomos endocíclicos podem estar opcionalmente substituídos, de um modo independente, com um ou mais substituinte descritos abaixo. O radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo. O termo inclui ainda sistemas de anéis fundidos que incluem um heterociclo fundido com um ou mais grupos aromáticos. "Heterocicloalquilo"

também inclui radicais em que radicais heterociclo estão fundidos com um ou mais anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos. Exemplos de anéis heterocicloalquilo incluem pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, tetra-hidropiranilo, di-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, di-hidropiranilo, di-hidrotienilo, di-hidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, azabíciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo e quinolizínilo. As unidades espiro também estão incluídas no âmbito desta definição. Os grupos anteriores, como derivados dos grupos listados acima, podem estar ligados através de C ou N onde tal for possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrole pode ser pirrol-1-ilo (ligado através de N) ou pirrol-3-ilo (ligado através de C). Além disso, um grupo derivado de imidazole pode ser imidazol-1-ilo (ligado através de N) ou imidazol-3-ilo (ligado através de C). Um exemplo de um grupo heterocíclico em que 2 átomos de carbono endocíclicos estão substituídos com unidades oxo (=O) é o 1,1-dioxo-tiomorfolínilo. Aqui os grupos heterociclo não estão substituídos ou, consoante especificado, substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos. Por exemplo, tais grupos heterociclo podem estar opcionalmente substituídos com, por exemplo, alquilo C₁-C₆, alcóxilo C₁-C₆, halogéneo, hidróxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcóxilo C₁-C₆,

aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6) ou dialquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6).

O termo "arilo" refere-se a um radical carbocíclico aromático monovalente possuindo um único anel (e. g., fenilo), anéis múltiplos (e. g., bifenilo) ou anéis múltiplos fundidos nos quais pelo menos um é aromático, (e. g., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo) que está opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído com, e. g., halogéneo, alquilo inferior, alcóxilo inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um radical aromático monovalente de 5-, 6- ou 7 membros endocíclicos, o qual inclui sistemas de anéis fundidos (pelo menos um dos quais é aromático) de 5-10 átomos contendo, pelo menos, um e até quatro heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio ou enxofre. São exemplos de grupos heteroarilo os piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo e fuopiridinilo. As unidades espirro também estão incluídas no âmbito desta definição. Os grupos heteroarilo estão opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído com, e. g., halogéneo, alquilo inferior, alcóxilo inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

O termo "halogéneo" representa flúor, bromo, cloro e iodo.

O termo "arilalquilo" significa uma unidade alquilo (como definida acima) substituída com uma ou mais unidades arilo (também como definidas acima). Os radicais arilalquilo mais preferidos são aril-alquilos C_{1-3} . Os exemplos incluem benzilo, feniletilo.

O termo "heteroarilalquilo" significa uma unidade alquilo (como definida acima) substituída com uma unidade heteroarilo (também como definida acima). Os radicais heteroarilalquilo mais preferidos são heteroaril de 5 ou 6 membros-alquilos C_{1-3} . Os exemplos incluem oxazolilmetilo, piridiletilo.

O termo "heterociclilalquilo" significa uma unidade alquilo (como definida acima) substituída com uma unidade heterociclilo (também definida acima). Os radicais heterociclilalquilo mais preferidos são heterociclil de 5 ou 6 membros-alquilos C_{1-3} . Os exemplos incluem tetra-hidropiraniometilo.

O termo "cicloalquilalquilo" significa uma unidade alquilo (como definida acima) substituída com uma unidade cicloalquilo (também definida acima). Os radicais heterociclilo mais preferidos são cicloalquil de 5 ou 6 membros-alquilos C_{1-3} . Os exemplos incluem ciclopropilmetilo.

O termo "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Bu" significa butilo e "Ac" significa acetilo.

O termo "resíduos de aminoácido" inclui, os 20 aminoácidos naturais geralmente designados por símbolos de três letras e também inclui 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina,

isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina e sulfona de metionina.

Em geral, as várias unidades ou grupos funcionais dos compostos de Fórmula **V** podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados para efeitos desta invenção incluem oxo (na condição de que não esteja num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, em que R^3 , R^4 e R^5 são como aqui definidos.

Deve entender-se que, nos casos em que são utilizados dois ou mais radicais em sucessão para definir um substituinte ligado a uma estrutura, o primeiro radical designado é considerado como sendo terminal e o último radical designado é considerado como estando ligado à estrutura em questão. Assim, por exemplo, o radical arilalquilo está ligado à estrutura em questão pelo grupo alquilo.

Nos compostos da presente invenção, quando é utilizado um termo tal como $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$, R^4 e R^5 podem variar com cada iteração de m superior a 1. Por exemplo, quando m é 2, o termo $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ pode ser igual a $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ou a qualquer número de unidades semelhantes que estejam dentro do âmbito das definições de R^4 e R^5 .

Os compostos desta invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos; por conseguinte, tais compostos podem ser produzidos como estereoisómeros (R) ou (S) individuais ou como as suas misturas. A menos que indicado de outro modo, a descrição ou designação de um composto particular na descrição e reivindicações pretende incluir ambos os enantiómeros individuais, misturas de diastereómeros, racémicas ou outras, daqueles. Por conseguinte, esta invenção também inclui todos esses isómeros, incluindo misturas diastereoméricas e enantiómeros resolvidos da Fórmula **V**. As misturas diastereoméricas podem ser separadas nos seus diastereómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas por métodos conhecidos dos especialistas na técnica, por exemplo, por cromatografia ou cristalização fraccionada. Os enantiómeros podem ser separados convertendo a mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica por reacção com um composto opticamente activo apropriado (e. g., álcool), separando os diastereómeros e convertendo (e. g., hidrolisando) os diastereómeros individuais nos enantiómeros puros correspondentes. Os métodos para a determinação da estereoquímica e a separação de estereoisómeros são bem conhecidos na técnica (ver discussão no Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição, J. March, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992).

Esta invenção também abrange composições farmacêuticas contendo um composto de Fórmula **V** para tratar distúrbios proliferativos ou crescimento celular anormal, através da administração de compostos da presente invenção.

Além disso, a invenção também inclui solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula **V**.

O termo "solvato" refere-se a um agregado de uma molécula com uma ou mais moléculas de solvente.

Um "sal farmacêuticamente aceitável", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, inclui sais que retêm a eficácia biológica dos ácidos e bases livres do composto especificado e que não sejam biologicamente ou, de outro modo, indesejáveis. Um composto da invenção pode possuir um grupo suficientemente ácido, um grupo suficientemente básico ou ambos os grupos funcionais e, por conseguinte, reagem com qualquer de um número de bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos ou orgânicos, para formar um sal farmacêuticamente aceitável. Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais preparados por reacção dos compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico ou uma base inorgânica, incluindo tais sais os sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, mono-hidrogenofosfatos, di-hidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitromenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenossulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartaratos, metanossulfonatos, propanossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos e mandelatos. Uma vez que um único composto da presente invenção pode incluir mais do que uma unidade ácida ou básica, os compostos da presente invenção podem incluir mono, di ou tri-sais num único composto.

Se o composto da invenção é uma base, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento de uma base livre com um composto ácido, particularmente um ácido inorgânico, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes, ou com um ácido orgânico, tais como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, um ácido de piranosidilo, tais como ácido glucurónico ou ácido galacturónico, um alfa-hidroxiácido, tais como ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, tais como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, tais como ácido benzóico ou ácido cinâmico, um ácido sulfónico, tais como ácido p-toluenossulfónico ou ácido etanossulfónico.

Se o composto da invenção é um ácido, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado, por exemplo, tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica. Os sais inorgânicos preferidos são os preparados com metais alcalinos e alcalino-terrosos tais como lítio, sódio, potássio, bário e cálcio. Os sais de bases orgânicas preferidas incluem, por exemplo, amónio, dibenzilamónio, benzilamónio, 2-hidroxi-etilamónio, bis(2-hidroxi-etil)amónio, feniletilbenzilamina, dibenzil-etilenodiamina e sais semelhantes. Outros sais de unidades ácidas podem incluir, por exemplo, os sais preparados com procaína, quinina e N-metilglusamina, mais os sais preparados com aminoácidos básicos, tais como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina e arginina.

Os processos de fabrico dos compostos de Fórmula V são proporcionados como outras características da invenção. Os compostos da invenção podem ser preparados utilizando as vias de reacção e esquemas de síntese como descritos abaixo, utilizando as técnicas disponíveis na técnica utilizando materiais de partida que estão prontamente disponíveis ou podem ser sintetizados utilizando métodos conhecidos na técnica.

As ilustrações da preparação dos compostos da presente invenção são mostradas nas Figuras 15-34.

Na Figura 15 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V** em que X é CH e R⁹ é H ou F, na qual é utilizado ácido 2,6-dicloronicotínico ou ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico como o material de partida. O ácido nicotínico **52** é convertido no ácido monoclorado **53** aquecendo a refluxo em NaOH aquoso 2 N de acordo com o processo descrito na Patente U.S. N° 3682932. A alquilação de **53** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com dois equivalentes do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura do éster de N-alquilpiridona e o éster regioisomérico de O-alquilpiridina, os quais são facilmente separados por cromatografia em coluna. Estas condições incluem mas não se limitam a, K₂CO₃ em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo. De um modo preferido, esta alquilação é realizada com LiH em DMF a 0 °C, seguida de adição de brometo de alquilo ou iodeto de alquilo e aquecimento até à temperatura ambiente. A incorporação da unidade anilina convenientemente substituída é conseguida através de uma reacção de S_NAR. Isto pode ser efectuado num solvente orgânico adequado tal como THF utilizando uma base de

amida, tais como LDA, LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS a temperaturas apropriadas (-78 °C até à temperatura ambiente). De um modo preferido, a anilina é adicionada a LDA ou LiHMDS em THF a temperatura baixa (-20 a -80 °C). A piridona é então adicionada e a mistura é agitada a temperatura baixa para produzir o éster **54**. O ácido carboxílico **55** pode ser então preparado utilizando condições de saponificação correntes, tais como LiOH ou NaOH em sistemas mistos de solvente aquoso/orgânico correntes. O hidroxamato **56** e a amida **57** podem ser preparados utilizando processos de condensação correntes, incluindo mas não se limitando a EDCI, HOBt ou PyBOP e a amina ou hidroxilamina apropriada em solventes orgânicos adequados tais como DMF, THF ou cloreto de metileno. De um modo preferido, a condensação é realizada com HOBt e EDCI em DMF. Nalguns casos, a amina ou hidroxilamina utilização numa reacção de condensação contém um grupo de protecção corrente. Naqueles casos, o grupo de protecção pode ser removido por condições correntes conhecidas na técnica.

Na Figura 16 é representada uma síntese alternativa de compostos de Fórmula **V** em que X é CH e R⁹ é H ou F, na qual é utilizado ácido 2,6-dicloronicotínico ou ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico como o material de partida. Esta via é particularmente útil para análogos em que R⁷ não é Me ou Et. O ácido nicotínico **52** pode ser convertido no éster metílico de N-alquilpiridona **54** seguindo um processo de cinco passos, em que o ácido 2,6-dicloronicotínico **52** é primeiro convertido no ácido de metoxipiridina, o qual é esterificado para dar o éster metílico e, em seguida, desprotegido para produzir o éster monoclorado **58**. A conversão no ácido de metoxipiridina é de um modo preferido, realizada adicionando t-butóxido de potássio a uma solução do ácido **52** em MeOH e esta mistura é então aquecida

a refluxo durante vários dias. A esterificação para dar o éster metílico pode ser realizada em condições correntes, incluindo mas não se limitando a esterificação de Fisher (MeOH, H₂SO₄), TMSCl em MeOH ou TMSCHN₂ em solventes orgânicos adequados, tal como PhMe/MeOH. A desmetilação da metoxipiridina pode ser então realizada por condições correntes incluindo mas não se limitando a HCl a temperatura elevada, pTsoH em ácido acético a temperatura elevada e HBr aquoso em MeOH a temperatura elevada. A desmetilação preferida para dar piridona **58** é efectuada por tratamento da metoxipiridina com HBr aquoso em ácido acético a temperatura elevada (80 a 120 °C). A alquilação de **58** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com um equivalente do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura do éster de N-alquilpiridona e o éster regioisomérico O-alquilpiridina, os quais são facilmente separados por cromatografia em coluna. Estas condições incluem K₂CO₃ em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo. De um modo preferido, esta alquilação é realizada com LiH em DMF a 0 °C, seguida de adição de brometo de alquilo ou iodeto de alquilo e aquecimento até à temperatura ambiente. A incorporação da unidade anilina convenientemente substituída é realizada por uma reacção de S_NAR. Isto pode ser feito num solvente orgânico adequado, tal como THF utilizando uma base de amida, tais como LDA, LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS a temperaturas apropriadas (-78 °C até à temperatura ambiente. De um modo preferido, a anilina é adicionada a LDA ou LiHMDS em THF a temperatura baixa (-20 a -80 °C). A piridona é então adicionada e a mistura é agitada a temperatura baixa para produzir o éster **54**. O hidroxamato **56** pode ser preparado directamente a partir do éster metílico **54** num solvente orgânico

adequado, tal como THF utilizando a hidroxilamina apropriada e base de amida, tais como LDA, LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS a temperaturas apropriadas (-78 °C até à temperatura ambiente). De um modo preferido, é adicionada uma solução de LiHMDS a uma solução do éster metílico **54** e a hidroxilamina em THF a 0 °C. A mistura reaccional é então aquecida até à temperatura ambiente para produzir o hidroxamato desejado **56**. Nalguns casos, a hidroxilamina utilizada numa reacção de condensação contém um grupo de protecção corrente. Naqueles casos, o grupo de protecção pode ser removido por condições correntes conhecidas na técnica.

Na Figura 17 é representada outra síntese alternativa de compostos de Fórmula **V** em que X é CH e R⁹ é H ou F e R⁷ é H, na qual é utilizado ácido 2,6-dicloronicotínico ou ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico como o material de partida. A formação de **59** pode ser realizada por incorporação da unidade anilina convenientemente substituída no ácido nicotínico **52** por uma reacção de S_NAR. Isto pode ser feito num solvente orgânico adequado, tal como THF utilizando uma base de amida, tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS a temperaturas apropriadas (-78 °C até à temperatura ambiente. De um modo preferido, a anilina é adicionada a LDA ou LiHMDS em THF a temperatura baixa (-20 a -80 °C). O ácido nicotínico **52** é então adicionado e a mistura é agitada a temperatura baixa para produzir o produto acoplado. A esterificação para dar o éster metílico pode ser realizada em condições correntes, incluindo mas não se limitando a esterificação de Fisher (MeOH, H₂SO₄), TMSCl em MeOH ou TMSCHN₂ em solventes orgânicos adequados, tal como PhMe/MeOH. A piridona **54** pode ser preparada numa sequência de dois passos. No primeiro passo, o éster metílico **59** é tratado com metóxido de sódio num solvente orgânico adequado, tais como MeOH ou THF ou misturas de

MeOH/THF a temperaturas que variam entre 0 °C e o refluxo. De um modo preferido, é adicionado metóxido de sódio a uma solução de éster metílico **59** em MeOH à temperatura ambiente. Esta mistura é então aquecida a refluxo durante 4 dias para gerar a metoxipiridina desejada. A desmetilação da metoxipiridina pode ser então realizada por condições correntes incluindo mas não se limitando a HCl a temperatura elevada, pTsOH em ácido acético a temperatura elevada e HBr aquoso em MeOH a temperatura elevada. A desmetilação preferida para dar piridona **54** é efectuada por tratamento da metoxipiridina com HBr aquoso em ácido acético a temperatura elevada (80 a 120 °C). O ácido carboxílico **55**, bem como o hidroxamato **56** e a amida **57** podem ser então preparados como descrito para a Figura 15.

Na Figura 18 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V**, em que X é CH e R⁸ não é H, na qual é utilizado ácido 2,6-dicloronicotínico como o material de partida. A bromação do éster de piridona **54** pode ser realizada com Br₂ e ácido acético ou NBS num solvente orgânico adequado, tal como DMF. De um modo preferido, é adicionada NBS a uma solução do éster de piridona **54** em DMF para produzir **60**. A conversão de **60** no ácido carboxílico **55**, bem como em hidroxamato **56** e amida **57** (em que R⁹ é Br) pode ser realizada como descrito para as Figuras 15 e/ou 16. A conversão do brometo **60** em compostos de Fórmula **V** em que R⁹ é arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alcinilo, amino e anilino pode ser realizada utilizando condições de acoplamento cruzado mediado por Pd. Quando R⁹ é alcenilo ou alcinilo, estes podem ser ainda reduzidos utilizando o agente de redução apropriado para proporcionar substituintes alquilo em R⁹. Em geral, esta química pode ser realizada utilizando uma grande variedade de catalisadores e ligandos de Pd, com ou sem base adicionada, num solvente orgânico adequado tais como DMF, PhMe,

DME, THF, CH₃CN a temperatura elevada. O parceiro de condensação dependerá da natureza de R⁹. Estes acoplamentos cruzados mediados por Pd são bem documentados na literatura e são conhecidos por qualquer especialista na técnica. A conversão de **54** em ácido carboxílico **55**, bem como em hidroxamato **56** e amida **57** pode ser realizada como descrito para as Figuras 15 e/ou 16.

Na Figura 19 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V**, em que X é N. O éster de pirazinona **61**, o qual pode ser sintetizado como se mostra na Figura 21 ou 22, pode ser convertido no ácido carboxílico **62**, utilizando condições de saponificação correntes, tais como LiOH ou NaOH em sistemas mistos de solvente aquoso/orgânico correntes. O hidroxamato **63** e a amida **64** podem ser preparados utilizando processos de condensação correntes, incluindo mas não se limitando a EDCI, HOBt ou PyBOP e a amina ou hidroxilamina apropriada em solventes orgânicos adequados, tais como DMF, THF ou cloreto de metileno. Nalguns casos, a amina ou hidroxilamina utilizada numa reacção de condensação contém um grupo de protecção corrente. Naqueles casos, o grupo de protecção pode ser removido por condições correntes conhecidas na técnica.

Na Figura 20 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V**, em que X é N. O éster de pirazinona **61**, o qual pode ser sintetizado como se mostra na Figura 21 ou 22, pode ser directamente convertido em hidroxamato **63** num solvente orgânico adequado, tal como THF, utilizando a hidroxilamina apropriada e uma base de amida, tais como LDA, LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS a temperaturas apropriadas (-78 °C até à temperatura ambiente). Nalguns casos, a hidroxilamina utilizada numa reacção de condensação contém um grupo de protecção corrente. Naqueles

casos, o grupo de protecção pode ser removido por condições correntes conhecidas na técnica.

Na Figura 21 é representada a síntese do éster de pirazinona **61**, o qual é utilizado como material de partida nas Figuras 19 e 20. A unidade anilina é incorporada na aminopirazinona **65** utilizando química de acoplamento cruzado mediada por paládio. A química de acoplamento cruzado mediada por paládio pode ser realizada por tratamento de uma mistura de anilina e aminopirazinona **65** com um catalisador de Pd tal como Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf), Pd(Ph₃P)₄, Pd₂dba₃, um ligando de fosfina e base num solvente orgânico adequado, tais como THF, DMF, PhMe, DME ou MeCN a temperatura elevada. Se R⁸ é Br ou I, então pode ser incorporado um passo de bromação ou iodação após a reacção de acoplamento cruzado. Assim, a halogenação de **66** pode ser realizada com NIS ou NBS num solvente orgânico adequado, tais como DMF, MeCN ou sistemas solventes mistos à temperatura ambiente para proporcionar **61**.

Na Figura 22 é representada uma síntese alternativa de éster de pirazinona **61**, o qual é utilizado como material de partida nas Figuras 19 e 20. A diazotação de **61** com ácido nitroso na presença de ácido sulfúrico produz o sal de diazónio, o qual pode ser ainda feito reagir com HBr e CuBr para produzir o brometo **67**. A formação de **61** pode ser então realizada por incorporação da unidade anilina convenientemente substituída no brometo **67** por uma reacção de S_NAR. Isto pode ser feito num solvente orgânico adequado, tal como THF utilizando uma base de amida, tais como LDA, LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS a temperaturas apropriadas (-78 °C até à temperatura ambiente). De um modo preferido, a anilina é adicionada a LDA ou LiHMDS em THF a temperatura baixa (-20 a -80 °C). O brometo **67** é então

adicionado e a mistura é agitada a temperatura baixa para produzir o produto acoplado **61**.

Nas Figuras 23-27 são representadas várias sínteses de aminopirazinona **65**, a qual é utilizada como o material de partida nas Figuras 21 e 22, dependendo da identidade de R^9 . A Figura 23 representa uma síntese do núcleo de aminopirazinona onde R^9 é H. O éster etílico do ácido 3-amino-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxílico **68** pode ser sintetizado como descrito na literatura (*Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 2341-2346). A alquilação de **68** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com um equivalente do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura da N-alquilpirazinona **65** (R^9 é H) e o regioisomérico O-alquilpirazina, os quais podem ser separados por cromatografia em coluna. Estas condições incluem mas não se limitam a K_2CO_3 em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo.

A Figura 24 representa a síntese do núcleo de aminopirazinona em que R^9 é Me. O N-óxido do éster etílico do ácido 3-amino-6-metilpirazina-2-carboxílico **69** pode ser sintetizado como descrito na literatura (*J. Heterocyclic Chemistry* **1987**, *24*, 1621-1628). O rearranjo do N-óxido **69** pode ser realizado com anidrido acético e ácido acético ou anidrido trifluoroacético e ácido trifluoroacético, o qual é então seguido de desprotecção com MeOH ou EtOH para proporcionar **70**. A alquilação de **70** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com um equivalente do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura da N-alquilpirazinona **65** (R^9 é Me) e do

regioisomérico O-alkuilpirazina, a qual pode ser separada por cromatografia em coluna. Estas condições incluem mas não se limitam a K_2CO_3 em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo.

A Figura 25 também representa a síntese do núcleo de aminopirazinona em que $R^9 = Me$. O 3-amino-5-cloro-6-metilpirazina-2-carbonitrilo **71** pode ser sintetizado como descrito na literatura (*J. Heterocyclic Chemistry* **1987**, 24, 1621-1628). A pirazinona **72** pode ser preparada numa sequência de dois passos. No primeiro passo, a pirazina **71** é tratada com metóxido de sódio num solvente orgânico adequado, tais como MeOH ou THF ou misturas de MeOH/THF a temperaturas que variam desde 0 °C até ao refluxo. A desmetilação da metoxipirazina para proporcionar **72** pode ser então realizada em condições correntes incluindo mas não se limitando a pTsOH em ácido acético a temperatura elevada ou HBr aquoso em MeOH a temperatura elevada. A alquilação de **72** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com um equivalente do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura da N-alkuilpirazinona **73** e o regioisomérico O-alkuilpirazina, a qual pode ser separada por cromatografia em coluna. Estas condições incluem mas não se limitam a K_2CO_3 em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo. A hidrólise do nitrilo **73** é seguida de esterificação para dar o éster **65** ($R^9 = Me$). A hidrólise do nitrilo pode ser realizada com uma solução aquosa ácida ou básica, incluindo mas não se limitando a HCl, KOH ou NaOH aquoso. A esterificação para dar o éster metílico **65** (R^9 é Me) pode ser realizada em condições correntes, incluindo mas não se

limitando a esterificação de Fisher (MeOH, H₂SO₄), TMSCl em MeOH ou TMSCHN₂ em solventes orgânicos adequados tal como PhMe/MeOH.

A Figura 26 representa a síntese do núcleo de aminopirazinona em que R⁹ é C(=O)H. Um análogo de oxima protegida, N-óxido do éster etílico do ácido 3-amino-6-(benziliminometil)-pirazina-2-carboxílico **74** pode ser sintetizado como descrito na literatura (*Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1969**, 726, 100-102), com a utilização de O-benzil-hidroxilamina em vez de hidroxilamina. A protecção da funcionalidade oxima com um grupo de protecção corrente inclui, mas não se restringe a O-benzilo. Isto é seguido de rearranjo do N-óxido **74** com anidrido acético e ácido acético ou anidrido trifluoroacético e ácido trifluoroacético. A remoção da funcionalidade N-acilo de **75** pode ser realizada com MeOH ou EtOH para proporcionar **76**. A alquilação de **76** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com um equivalente do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura da N-alquilpirazinona **77** e da O-alquilpirazina regioisomérica, a qual pode ser separada por cromatografia em coluna. Estas condições incluem K₂CO₃ em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo. A desprotecção da oxima **77** é seguida da sua dissociação no aldeído **65** (R⁹ = C(O)H). A desprotecção da oxima depende da natureza do grupo de protecção escolhido. Se o grupo de protecção escolhido é benzilo, este pode ser removido em condições de hidrogenação catalítica com um catalisador de Pd ou Pt adequado, incluindo mas não se limitando a Pd-C ou PtO₂ sob uma atmosfera de hidrogénio num solvente orgânico adequado. A conversão de oxima no aldeído **65** (R⁹ = C(O)H) pode ser realizada em condições de

hidrólise, incluindo mas não se limitando a HCl aquoso num solvente orgânico apropriado tal como dioxano.

A Figura 27 representa a síntese do núcleo de aminopirazinona em que R^9 é Cl. O éster metílico do ácido 3-amino-6-cloro-5-oxo-4,5-di-hidropirazina-2-carboxílico **78** pode ser sintetizado como descrito na literatura (*J. Medicinal Chemistry* **1967**, 10, 66-75). A alquilação de **78** pode ser realizada por condições correntes de alquilação básica incorporando halogenetos de alquilo, com um equivalente do halogeneto de alquilo apropriado e base para dar uma mistura da N-alquilpirazinona **65** ($R^9 = Cl$) e da O-alquilpirazina regioisomérica, a qual pode separada por cromatografia em coluna. Estas condições incluem mas não se limitam a K_2CO_3 em acetona ou DMF à temperatura ambiente ou elevada ou NaH em THF à temperatura ambiente ou elevada e, em seguida, adição do halogeneto de alquilo.

Na Figura 28 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V**, em que X é N. A conversão do cloreto **79** nos compostos **61** em que R^9 pode ser arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alcinilo, amino ou anilino pode ser realizada utilizando condições de acoplamento cruzado mediado por Pd. Em geral, esta química pode ser realizada utilizando uma grande variedade de catalisadores e ligandos de Pd, com ou sem base adicionada, num solvente orgânico adequado, tais como DMF, PhMe, DME, THF, CH_3CN a temperatura elevada. O parceiro de condensação dependerá da natureza de R^9 . Estes acoplamentos cruzados mediados por Pd são bem documentados na literatura e são conhecidos por qualquer especialista na técnica. Quando R^9 é alcenilo ou alcinilo, estes podem ser ainda reduzidos utilizando o agente de redução apropriado para proporcionar substituintes alquilo em R^9 .

As Figuras 29-32 representam a síntese de compostos de Fórmula **V**, em que X é N. Nestas sínteses, o aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) é convertido em várias outras funcionalidades. A Figura 29 representa a conversão do aldeído **61** na amina **80**. Isto pode ser realizado por aminação redutiva, a qual envolve a reacção do aldeído com a amina desejada e AcOH, seguida de redução com um agente de redução adequado, incluindo $Me_4NBH(OAc)_3$, num solvente orgânico adequado tal como CH_3CN à temperatura ambiente. O ácido carboxílico **62**, bem como o hidroxamato **63** e a amida **64**, em que R^9 é igual a $CH_2NR^3R^4$, podem ser então preparados de **80** como descrito nas Figuras 19 e 20.

A Figura 30 representa a conversão do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) no álcool **81** e éter **82**. A redução do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) com um agente de redução adequado, incluindo mas não se limitando a $NaBH_4$, proporciona o álcool **81**. O álcool **81** pode ser convertido no éter **82** por reacção com uma base adequada e o halogeneto de alquilo desejado, incluindo a adição de NaH ao álcool **81** e, em seguida, adição de um brometo de alquilo ou iodeto de alquilo. O álcool **81** também pode ser convertido no éter **82** por halogenação ou activação seguida de adição de um álcool desejado. A halogenação pode ser realizada com $POCl_3$, cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, PCl_5 , PBr_3 ou Ph_3P e Br_2 , e activação pode ser realizada por reacção do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) com, incluindo $MsCl$ ou $TsCl$. Os passos de halogenação e activação são seguidos de adição de um álcool desejado para produzir **82**. O ácido carboxílico **62**, bem como o hidroxamato **63** e a amida **64**, em que R^9 é CH_2OH ou CH_2OR , podem ser então preparados de **81** ou **82** como descrito nas Figuras 19 e 20.

A Figura 31 representa a conversão do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) em amida **84**. A oxidação do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) com um oxidante adequado, incluindo mas não se limitando a $KMnO_4$, CrO_3 ou $Na_2Cr_2O_7$, pode proporcionar o ácido carboxílico **83**. A conversão do ácido **83** em amida **84** pode ser realizada utilizando processos de condensação correntes, incluindo mas não se limitando a EDCI, HOBT ou PyBOP e a amina apropriada em solventes orgânicos adequados, tais como DMF, THF ou cloreto de metileno. Nalguns casos, a amina utilizada numa reacção de condensação contém um grupo de protecção corrente. Naqueles casos, o grupo de protecção pode ser removido por condições correntes conhecidas na técnica. O ácido carboxílico **62**, bem como o hidroxamato **63** e a amida **64**, em que R^9 é igual a $C(O)NR^3R^4$, podem ser então preparados de **84** como descrito nas Figuras 19 e 20.

A Figura 32 representa a conversão do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) no alquilo **85**. A reacção do aldeído **61** ($R^9 = C(O)H$) em condições correntes de reacção de Wittig, seguida de redução do alceno resultante pode proporcionar o alquilo **85**. A reacção de Wittig envolve a adição de um ileto de fósforo desejado, $R_2C-P(C_6H_5)_3$, ao aldeído num solvente orgânico adequado tal como THF. As condições para formação do ileto de fósforo desejado são bem documentadas na literatura e são conhecidas por qualquer especialista na técnica. A redução do alceno para proporcionar **85** pode ser realizada sob uma atmosfera de hidrogénio com um catalisador adequado, tais como PtO_2 ou Pd/C . O ácido carboxílico **62**, bem como o hidroxamato **63** e a amida **64**, em que R^9 é igual a CH_2CR_2 , podem ser então preparados de **85** como descrito nas Figuras 19 e 20.

Na Figura 33 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V** em que W é heterocíclico. O ácido carboxílico **55** ou **62** pode ser convertido na hidrazida **86** utilizando processos de condensação correntes, incluindo EDCI, HOBt ou PyBOP e hidrazina em solventes orgânicos adequados, tais como DMF, THF ou cloreto de metileno. A hidrazida **86** pode ser então convertida em vários análogos heterocíclicos desejados por ciclização com um reagente apropriado. A conversão de **86** em amino-oxadiazole **87** pode ser realizada utilizando brometo de cianogénio e uma base tal como NaHCO₃, num sistema solvente bifásico adequado tal como dioxano e água à temperatura ambiente. A conversão de **86** na oxadiazolona **88** pode ser realizada por reacção com fosgénio, CDI ou um equivalente de fosgénio. A conversão de **86** no aminotriazole **89** pode ser realizada num processo de dois passos, primeiro por reacção com NH₃CN e HCl aquoso, seguido de ciclização com trifenilfosfina, trietilamina e tetracloreto de carbono. A conversão de **86** no metiltrizole **90** pode ser realizada num processo de dois passos, primeiro por reacção com um agente de condensação apropriado, tal como cianamida ou acetimidato de etilo, seguida de ciclização com trifenilfosfina, trietilamina e tetracloreto de carbono em diclorometano. Finalmente, a conversão do ácido carboxílico **55** ou **62** no aminotiazole **91** pode ser realizada com tio-semicarbazida utilizando condições de condensação correntes, tal como EDCI, seguido de ciclização com trifenilfosfina, trietilamina e tetracloreto de carbono em diclorometano.

Na Figura 34 é representada a síntese de compostos de Fórmula **V**, em que W é heterocíclico. A abertura do anel de oxadiazolona **88** com uma amina desejada pode ser realizada em EtOH em condições de refluxo para produzir **92**, o qual pode ser reciclizado em **93** com trifenilfosfina, trietilamina e

tetracloroeto de carbono em diclorometano. Nalguns casos, a amina utilizada na reacção de abertura de anel pode conter um grupo de protecção corrente. Naqueles casos, o grupo de protecção pode ser removido por condições correntes conhecidas na técnica.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo num mamífero, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização, a referida composição farmacêutica é para o tratamento de cancro tais como o cancro do cérebro, pulmão, células escamosas, bexiga, gástrico, pancreático, mama, cabeça, pescoço, renal, do rim, ovárico, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico ou tiróide. Noutra forma de realização, a referida composição farmacêutica é para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo não canceroso, tais como hiperplasia benigna da pele (e. g., psoríase), restenose ou próstata (e. g., hipertrofia benigna da próstata (BPH)).

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica para o tratamento de pancreatite ou doença renal (incluindo glomerulonefrite proliferativa e doença renal induzida por diabetes) ou o tratamento de dor num mamífero, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica para a prevenção da implantação de blastócito num mamífero, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica para tratar uma doença relacionada com vasculogénese ou angiogénese num mamífero, a qual compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização, a referida composição farmacêutica é para tratar uma doença seleccionada do grupo consistindo de angiogénese de tumores, doença inflamatória crónica ou outro estado inflamatório, tais como artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças da pele, tais como psoríase, eczema e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degenerescência macular relacionada com a idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e cancro ovárico, mama, pulmão, pancreático, próstata, cólon e epidermóide.

A invenção também se refere a um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo num mamífero que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal, profármaco ou hidrato farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização, o referido método refere-se ao tratamento de cancro, tais como o cancro do cérebro, pulmão, células escamosas, bexiga, gástrico, pancreático, mama, cabeça, pescoço, renal, rim, ovárico, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico ou tiróide. Noutra forma de realização, o referido método refere-se ao tratamento de um distúrbio

hiperproliferativo não canceroso, tais como hiperplasia benigna da pele (e. g., psoríase), restenose ou próstata (e. g., hipertrofia benigna da próstata (BPH)).

A invenção também se refere a um método para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo num mamífero que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmacologicamente aceitável em associação com um agente antitumoral seleccionado do grupo consistindo de inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inibidores de factor de crescimento, inibidores do ciclo celular, inibidores de enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormonas, inibidores de angiogénese e antiandrogénios.

A invenção também se refere a um método de tratamento de pancreatite ou doença renal num mamífero que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmacologicamente aceitável.

A invenção também se refere a um método de prevenção de implantação de blastócito num mamífero que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmacologicamente aceitável.

A invenção também se refere a um método de tratamento de doenças relacionadas com vasculogénese ou angiogénese num mamífero que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente

invenção ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização, o referido método é para tratar uma doença seleccionada do grupo consistindo de angiogénese de tumores, doença inflamatória crónica, tais como artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças da pele, tais como psoríase, eczema e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degenerescência macular relacionada com a idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e cancro ovárico, mama, pulmão, pancreático, próstata, cólon e epidermóide.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou estado relacionado com doença inflamatória, doença auto-imune, distúrbios destrutivos do osso, distúrbios proliferativos, doença infecciosa, doença viral, doença fibrótica ou doença neurodegenerativa num mamífero, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável. Exemplos das doenças e/ou estados anteriores incluem artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças da pele, tais como psoríase, eczema e esclerodermia, diabetes e complicações diabéticas, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degenerescência macular relacionada com a idade, hemangioma, doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose pulmonar idiopática, reacções alérgicas incluindo asma, rinite alérgica e dermatite atópica, doença renal e insuficiência renal, doença renal poliquística, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, osteoartrite, neurofibromatose, rejeição de transplantes de órgãos, caquexia e dor.

É ainda proporcionado um composto de Fórmula **V** para utilização como um medicamento no tratamento das doenças e condições descritas acima num animal de sangue quente, de um modo preferido, um mamífero, de um modo mais preferido, um humano, que sofre desse distúrbio. Também é proporcionada a utilização de um composto de Fórmula **V** na preparação de um medicamento para o tratamento das doenças e estados descritos acima num animal de sangue quente, de um modo preferido, um mamífero, de um modo mais preferido, um humano que sofre desse distúrbio.

Os doentes que podem ser tratados com os compostos da presente invenção ou sais farmacêuticamente aceitáveis e hidratos dos referidos compostos, de acordo com os métodos desta invenção incluem, por exemplo, doentes que foram diagnosticados como tendo psoríase, restenose, aterosclerose, BPH, cancro do pulmão, cancro do osso, CMML, cancro pancreático, cancro da pele, cancro da cabeça e pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, cancro uterino, cancro ovárico, cancro rectal, cancro da região anal, cancro do estômago, cancro do cólon, cancro da mama, testicular, tumores ginecológicos (e. g., sarcomas uterinos, carcinoma dos tubos falopianos, carcinoma do endométrio, carcinoma da cérvix, carcinoma da vagina ou carcinoma da vulva), doença de Hodgkin, cancro do esófago, cancro do intestino delgado, cancro do sistema endócrino (e. g., cancro da tiróide, paratiróide ou glândulas supra-renais), sarcomas de tecidos moles, cancro da uretra, cancro do pênis, cancro da próstata, leucemia crónica ou aguda, tumores sólidos da infância, linfomas linfocitários, cancro da bexiga, cancro do rim ou uréter (e. g., carcinoma de células renais, carcinoma da pélvis renal), ou neoplasmas do sistema nervoso central (e. g.,

linfoma primário do SNC, tumores do eixo espinal, gliomas do tronco cerebral ou adenomas pituitários).

Esta invenção também se refere a uma composição farmacêutica para inibir o crescimento celular anormal num mamífero, a qual compreende uma quantidade de um composto da presente invenção ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, em associação com uma quantidade de um agente quimioterapêutico, em que as quantidades do composto, sal ou solvato e do agente quimioterapêutico são em conjunto eficazes na inibição do crescimento celular anormal. Presentemente são conhecidos muitos agentes quimioterapêuticos na técnica. Numa forma de realização, o agente quimioterapêutico é seleccionado do grupo consistindo de inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inibidores de factor de crescimento, inibidores do ciclo celular, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormonas, inibidores de angiogénese e antiandrogénios.

Esta invenção refere-se ainda a compostos reivindicados para inibir o crescimento celular anormal num mamífero ou tratar um distúrbio hiperproliferativo, o qual compreende administrar ao mamífero uma quantidade de um composto da presente invenção ou um seu sal ou solvato ou profármaco farmaceuticamente aceitável, em associação com terapia de radiação, em que as quantidades do composto, sal ou solvato é, em associação com a terapia de radiação, eficaz na inibição do crescimento celular anormal ou no tratamento do distúrbio hiperproliferativo no mamífero. As técnicas para administrar a terapia de radiação são conhecidas na técnica e estas técnicas podem ser utilizadas na terapia de associação aqui descrita. A administração do composto

da invenção nesta terapia de associação pode ser determinada como aqui descrito.

Julga-se que os compostos da presente invenção podem tornar as células anormais mais sensíveis ao tratamento com radiação para efeitos de morte e/ou inibição do crescimento de tais células. Por conseguinte, esta invenção refere-se ainda a um método para sensibilizar células anormais de um mamífero para o tratamento com radiação, o qual compreende administrar ao mamífero uma quantidade de um composto da presente invenção ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, quantidade essa que é eficaz na sensibilização de células anormais ao tratamento com radiação. A quantidade do composto, sal ou solvato pode ser determinada de acordo com os meios de averiguação das quantidades eficazes de tais compostos aqui descritos.

A invenção também se refere a uma composição farmacêutica de inibição do crescimento celular anormal num mamífero, a qual compreende uma quantidade de um composto da presente invenção ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável ou um composto da reivindicação 1 marcado isotopicamente e uma quantidade de uma ou mais substâncias seleccionadas de agentes anti angiogénese, inibidores de transdução de sinal e agentes antiproliferativos.

Agentes anti angiogénese, tais como os inibidores de MAP-2 (metaloproteinase da matriz 2), inibidores de MMP-9 (metaloproteinase da matriz 9) e inibidores de COX-II (ciclooxigenase II), podem ser utilizados em conjunto com um composto da presente invenção e as composições farmacêuticas aqui descritas. Exemplos de inibidores de COX-II úteis incluem

CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib e rofecoxib. Exemplos de inibidores de metaloproteinasas da matriz úteis, são descritos nos documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606046, EP 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, Patente U.S. N° 5863949, Patente U.S. N° 5861510 e EP 780386. Os inibidores de MMP-2 e MMP-9 preferidos são aqueles que têm pouca ou nenhuma actividade de inibição da MMP-1. São mais preferidos aqueles que inibem selectivamente a MMP-2 e/ou MMP-9 em relação a outras metaloproteinasas da matriz (*i. e.*, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 e MMP-13).

Os termos "crescimento celular anormal" e "distúrbio hiperproliferativo" são utilizados alternadamente neste pedido.

"Crescimento celular anormal", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, refere-se a crescimento celular que é independente de mecanismos reguladores normais (*e. g.*, perda de inibição de contacto). Isto inclui, por exemplo, o crescimento anormal de: (1) células tumorais (tumores) que proliferam expressando uma tirosina-cinase mutada ou pela sobreexpressão de uma tirosina-cinase de receptor; (2) células benignas e malignas de outras doenças proliferativas nas quais ocorre activação aberrante de tirosina-cinase; (3) quaisquer tumores que proliferam por tirosina-cinases de receptor; (4) quaisquer tumores que proliferam por activação aberrante de serina/treonina-cinase; e (5) células benignas e malignas de outras doenças proliferativas nas quais ocorre activação aberrante de serina/treonina-cinase.

O termo "tratar", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, significa inverter, aliviar, inibir o progresso ou prevenir o distúrbio ou condição ao qual esse termo se aplica, ou um ou mais sintomas desse distúrbio ou condição. O termo "tratamento", como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, refere-se ao acto de tratar em que "tratar" é definido imediatamente acima.

A quantidade de um dado agente que corresponderá a essa quantidade dependerá de factores, tais como o composto particular, estado patológico e sua gravidade, a identidade (e. g., peso) do mamífero necessitado de tratamento, mas pode todavia ser determinada, de modo rotineiro, por um especialista na técnica. "Tratamento" pretende significar, pelo menos, a mitigação de um estado patológico num mamífero, tal como um humano que é afectado, pelo menos em parte, pela actividade da MEK, e inclui, mas não se limita a prevenir que um estado patológico ocorra num mamífero, em particular quando o mamífero está predisposto a ter o estado patológico mas ainda não foi diagnosticado como tendo o mesmo; a modular e/ou inibir o estado patológico; e/ou a aliviar o estado patológico.

Para utilizar um composto da Fórmula **V** ou um seu sal ou profármaco farmacêuticamente aceitável, para o tratamento terapêutico (incluindo tratamento profiláctico) de mamíferos incluindo humanos, aquele é normalmente formulado, de acordo com a prática farmacêutica corrente, como uma composição farmacêutica. De acordo com este aspecto da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula **V** ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como descrito em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Para preparar as composições farmacêuticas, de acordo com esta invenção, uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula **V** ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável (sozinho ou em conjunto com um agente terapêutico adicional) é, de um modo preferido, misturada intimamente com um veículo farmacêuticamente aceitável segundo técnicas de formulação farmacêutica convencionais para produzir uma dose. Um veículo pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, e. g., oral ou parentérica. Exemplos de veículos adequados incluem qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, adjuvantes, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotónicos e de retardação da absorção, edulcorantes, estabilizantes (para promover a conservação a longo prazo), emulsionantes, aglutinantes, espessantes, sais, conservantes, solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotónicos e de retardação da absorção, aromatizantes, e diversos materiais tais como tampões e absorventes que possam ser necessários para preparar uma composição terapêutica particular. A utilização de tais meios e agentes com substâncias farmacêuticamente activas é bem conhecida na técnica. Excepto na medida em que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível com um composto de Fórmula **V**, é contemplada a sua utilização nas composições e preparações terapêuticas. Também podem ser incorporados ingredientes activos adicionais nas composições e preparações como aqui descritas.

As composições da invenção podem estar numa forma adequada para utilização oral (por exemplo, como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós dispersáveis ou granulados, xaropes ou elixires),

para utilização tópica (por exemplo como cremes, pomadas, geles, ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido) ou para administração parentérica (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para administração intravenosa, subcutânea ou intramuscular ou como um supositório para administração rectal). Por exemplo, as composições destinadas a utilização oral podem conter, por exemplo, um ou mais corantes, edulcorantes, aromatizantes e/ou conservantes.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para uma formulação em comprimidos incluem, por exemplo, diluentes inertes, tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegrantes tal como amido de milho ou ácido algínico; aglutinantes, tais como amido; lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; conservantes, tais como p-hidroxibenzoato de etilo ou propilo e antioxidantes, tal como ácido ascórbico. As formulações em comprimido podem ser não revestidas ou revestidas quer para modificar a sua desintegração e a absorção subsequente do ingrediente activo no aparelho gastrointestinal, para melhorar a sua estabilidade e/ou aspecto, em quaisquer dos casos, utilizando agentes de revestimento convencionais e processos bem conhecidos na técnica.

As composições para utilização oral podem estar na forma de cápsulas de gelatina dura, nas quais o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas moles

de gelatina nas quais o ingrediente activo é misturado com água ou um óleo, tais como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm geralmente o ingrediente activo na forma de pó fino em conjunto com um ou mais agentes de suspensão, tal como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanta e goma-arábica; dispersantes ou humectantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos gordos (por exemplo, estearato de polioxetileno) ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (tal como p-hidroxibenzoato de etilo ou propilo, antioxidantes (tal como ácido ascórbico), corantes, aromatizantes e/ou edulcorantes (tal como sacarose, sacarina ou aspartamo).

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo o ingrediente activo num óleo vegetal (tais como óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco) ou num óleo mineral (tal como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um espessante tal como cera de abelhas, parafina dura ou álcool cetílico. Podem ser adicionados edulcorantes, tal como os descritos acima e aromatizantes para proporcionar uma preparação oral agradável ao paladar. Estas composições podem ser

conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Os pós dispersáveis e granulados adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água contêm geralmente o ingrediente activo em conjunto com um dispersante ou humectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Também podem estar presentes excipientes adicionais, tais como edulcorantes, aromatizantes e corantes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tais como azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tais como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de quaisquer destes. Os emulsionantes adequados podem ser, por exemplo, gomas naturais, tais como goma-arábica ou goma de tragacanta, fosfatídeos naturais, tais como lecitina de soja, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol (por exemplo, monooleato de sorbitano) e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter edulcorantes, aromatizantes e conservantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com edulcorantes, tais como glicerol, propilenoglicol, sorbitol, aspartamo ou sacarose, e também podem conter um demulcente, conservante, aromatizante e/ou corante.

As composições farmacêuticas também podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa, estéril, injectável, a qual pode ser formulada de acordo com processos conhecidos utilizando um ou mais dos dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão apropriados que foram mencionados acima. Uma preparação injectável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injectável estéril num diluente ou solvente não tóxico, parentericamente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

As formulações em supositório podem ser preparadas misturando o ingrediente activo com um excipiente não irritante adequado que é sólido às temperaturas correntes, mas líquido à temperatura rectal e, por conseguinte, fundirá no recto para libertar o fármaco. Os excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

As formulações tópicas, tais como cremes, pomadas, geles e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, podem ser geralmente obtidas formulando um ingrediente activo com um veículo ou diluente topicamente aceitável, convencional, utilizando processos convencionais bem conhecidos na técnica.

As composições para administração por insuflação podem estar na forma de um pó finamente dividido contendo partículas de diâmetro médio de, por exemplo, 30 μm ou muito menos, compreendendo o próprio pó, o ingrediente activo sozinho ou diluído com um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis tal como lactose. O pó para insuflação é então convenientemente retido numa cápsula contendo, por exemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para ser utilizada num dispositivo

turbo-inalador, tal como é utilizado para insuflação do agente conhecido cromoglicato de sódio.

As composições para administração por inalação podem estar na forma de um aerossol pressurizado convencional preparado para fornecer o ingrediente activo como um aerossol contendo um sólido finamente dividido ou gotículas líquidas. Podem ser utilizados propulsores convencionais de aerossol, tais como hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos fluorados voláteis e o dispositivo de aerossol é convenientemente preparado para fornecer uma quantidade medida de ingrediente activo.

Para mais informação sobre formulações, ver Capítulo 25.2 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

A quantidade de um composto desta invenção que é combinado com um ou mais excipientes para produzir uma única forma de dosagem, variará necessariamente dependendo do indivíduo tratado, da gravidade do distúrbio ou estado, velocidade de administração, disposição do composto e critério do médico que prescreve. No entanto, uma dosagem eficaz situa-se na gama de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia, de um modo preferido, cerca de 1 a cerca de 35 mg/kg/dia, numa única dose ou em doses divididas. Para um humano de 70 kg, isto ascenderia a cerca de 0,05 a 7 g/dia, de um modo preferido, cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Nalguns casos, níveis de dosagem inferiores ao limite inferior da gama supramencionada podem ser mais do que adequados, enquanto noutros casos podem ser utilizadas doses ainda maiores sem provocar efeitos secundários prejudiciais, desde que essas doses maiores sejam primeiro divididas em várias doses mais pequenas para

administração ao longo do dia. Para mais informação sobre as vias de administração e regimes de dosagem, ver Capítulo 25.3 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

O tamanho da dose para efeitos terapêuticos ou profiláticos de um composto de Fórmula **V** variará naturalmente de acordo com a natureza e gravidade dos estados, a idade e género do animal ou doente e a via de administração, de acordo com princípios de medicina bem conhecidos.

Os compostos desta invenção podem ser utilizados sozinhos em associação com outros fármacos e terapias utilizados no tratamento de estados patológicos que beneficiariam da inibição de MEK. Esse tratamento pode envolver, além dos compostos da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Essa quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e combinações destes, como utilizados em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de azoto, melfalano, clorambucil, bussulfano e nitrossoureas); antimetabolitos (por exemplo, antifolatos tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósida, hidroxiureia ou, um dos antimetabolitos preferidos descritos no Pedido Europeu de Patente N° 239362 tal como o ácido N-(5-[N-(3,4-di-hidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-thenoil)-L-glutâmico); antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina,

mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxóides como taxol e taxotere); e inibidores de topoisomerase (por exemplo epipodofilotoxinas como etoposido e teniposido, amsacrina, topotecano e campotecina):

(ii) agentes citostáticos tais como antiestrogénios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), reguladores negativos do receptor de estrogénios (por exemplo, fulvestrant), antiandrogénios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato ciproxerona e Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida)), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserrelina, leuprorrelina e buserrelina), progestogénios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, asanastrozole, letrozole, vorazole e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase tal como finasterida;

(iii) agentes que inibem a invasão por células cancerosas (por exemplo, inibidores de metaloproteinases como marimastat e inibidores da função do receptor do activador plasminogénico da uroquinase);

(iv) inibidores da função do factor de crescimento como anticorpos contra factores de crescimento, anticorpos contra o receptor de factores de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastumuzab [Herceptin™] e o anticorpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inibidores de farnesil-transferase, inibidores de tirosina-cinase e inibidores de serina-treonina cinase (por exemplo, inibidores das tirosina-cinases da família

do factor de crescimento epidérmico, tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), inibidores da família do factor de crescimento derivado de plaquetas e inibidores da família do factor de crescimento de hepatócitos;

(v) agentes antiangiogénicos tais como aqueles que inibem os efeitos do factor de crescimento do endotélio vascular (por exemplo, o anticorpo anti-factor de crescimento de células endoteliais vasculares bevacizumab [Avastin™], compostos, tais como os divulgados nas Publicações PCT N° WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354) e compostos que actuam por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$, inibidores de MMP, inibidores de COX-2 e angiostatina);

(vi) agentes de lesão vascular, tais como Combretastatina A4 e os compostos divulgados nos Pedidos PCT N° WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias de antimensageiro (por exemplo, aquelas que são dirigidas a alvos listados acima, tais como ISIS 2503 e antimensageiro anti-ras);

(viii) abordagens de terapia de genes, incluindo por exemplo GVAX™, abordagens para substituir genes aberrantes, tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigido para genes) abordagens tais como as que utilizam citosina-desaminase, timidina-cinase ou uma

enzima nitro-redutase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do doente à quimioterapia ou radioterapia tal como a terapia de genes de resistência a múltiplos fármacos; e

(ix) interferção;

(x) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens ex-vivo e in-vivo para aumentar a imunogenicidade das células tumorais do doente, tal como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou factor de estimulação de colónias de granulócitos-macrófagos, abordagens para diminuir a anergia de células T, abordagens utilizando células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocinas, abordagens utilizando linhas de células tumorais transfectadas com citocinas e abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

Esse tratamento associado pode ser conseguido através da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais de tratamento. Tais produtos de associação utilizam os compostos desta invenção na gama de dosagem descrita atrás e o outro agente farmacêuticamente activo na sua gama de dosagem aprovada.

De acordo com este aspecto da invenção é proporcionado um produto farmacêutico compreendendo um composto de Fórmula **V** como definido atrás e um agente antitumoral adicional como definido atrás para o tratamento associado de cancro.

Embora os compostos de Fórmula **V** sejam principalmente úteis como agentes terapêuticos para serem utilizados em animais de sangue quente (incluindo o homem), também são úteis sempre que

for necessário inibir os efeitos da MEK. Assim, são úteis como padrões farmacológicos para serem utilizados no desenvolvimento de novos ensaios biológicos e na pesquisa de novos agentes farmacológicos.

A actividade dos compostos da presente invenção pode ser determinada pelo processo seguinte. MEK-1 constitutivamente activa, marcada com 6 His N-terminais (2-393) é expressa em *E. coli* e a proteína é purificada por métodos convencionais (Ahn *et al.*, *Science* **1994**, 265, 966-970). A actividade de MEK1 é avaliada medindo a incorporação de γ -³³P-fosfato de γ -³³P-ATP na ERK2 marcada com His N-terminal, a qual é expressa em *E. coli* e é purificada por métodos convencionais, na presença de MEK-1. O ensaio é realizado em placa de polipropileno de 96 poços. A mistura de incubação (100 μ L) compreende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato de Na 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM e ERK2 1 μ M. Os inibidores são suspensos em DMSO e todas as reacções, incluindo controlos são realizadas a uma concentração final de 1% de DMSO. As reacções são iniciadas pela adição de ATP 10 μ M (como 0,5 μ Ci de γ -³³P-ATP/poço) e incubadas à temperatura ambiente durante 45 minutos. É adicionado um volume igual de TCA a 25% para parar a reacção e precipitar as proteínas. As proteínas precipitadas são retidas em placas de filtração B de fibra de vidro e o excesso de ATP marcado lavado utilizando um colector Tomtec MACH III. As placas são deixadas secar ao ar antes de se adicionar 30 μ L/poço de Packard Microscint 20 e as placas são contadas utilizando um Packard TopCount. Neste ensaio, os compostos da invenção exibiram uma IC₅₀ inferior a 50 micromolar.

EXEMPLOS

Nos exemplos descritos abaixo, salvo indicação em contrário, todas as temperaturas são indicadas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI ou Maybridge, e foram utilizados sem mais purificação salvo indicação em contrário. Os tetra-hidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno, dioxano e 1,2-difluoroetano foram adquiridos de Aldrich em frascos Sure-Seal e utilizados como recebidos.

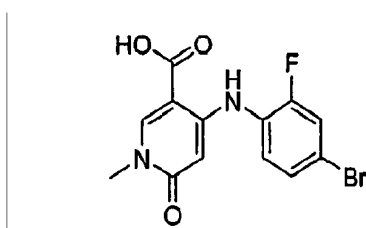
As reacções descritas abaixo foram geralmente efectuadas sob uma pressão positiva de azoto ou árgon ou com um tubo de secagem (salvo indicação em contrário) em solventes anidros, e os balões de reacção foram tipicamente munidos com septos de borracha para a introdução de substratos e reagentes via seringa. O material de vidro foi seco na estufa e/ou seco com calor.

A cromatografia em coluna foi efectuada num sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) possuindo uma coluna de sílica gel ou num cartucho de sílica SepPak (Waters).

Os espectros de RMN de ^1H foram registados num equipamento Varian a funcionar a 400 MHz. Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos como soluções em CDCl_3 (dados em ppm), utilizando clorofórmio como o padrão de referência (7,25 ppm). Foram utilizados outros solventes de RMN, consoante necessário. Quando são indicadas as multiplicidades dos picos, são utilizadas as seguintes abreviaturas: s (singuleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), l (alargado), dd (duplete de

dupletos), dt (duplete de tripletos). As constantes de acoplamento, quando indicadas, são dadas em Hertz (Hz).

Exemplo de Referência 1



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A: Preparação de éster etílico do ácido 4-hidroximetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Ortoformato de trietilo (45,82 mL, 275,5 mmol) e anidrido acético (52,08 mL, 550,9 mmol) foram adicionados a acetoadicarboxilato de dietilo (50 mL, 275,5 mmol) e aquecidos a 135 °C. Após 1 hora, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo resultante foi arrefecido a 0 °C e foi adicionada metilamina (40% em água) sob agitação. Após a adição de água (200 mL) a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt (300 mL) e as camadas resultantes separadas. A fase aquosa foi neutralizada com solução de HCl a 10% para produzir o produto desejado como um precipitado branco que foi filtrado e lavado com água. O filtrado foi extraído com AcOEt e os extractos orgânicos combinados secos (MgSO₄) e concentrados para dar um sólido branco. Esta segunda colheita de produto foi

lavada com Et₂O e combinada com a primeira colheita para produzir 29 g (54%) de produto desejado após secagem.

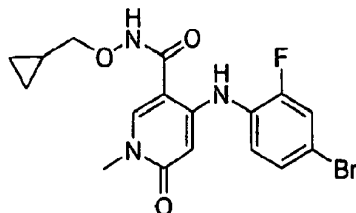
Passo B: Preparação de éster etílico do ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foi adicionada trietilamina (7,07 mL, 50,7 mmol) a uma suspensão de éster etílico do ácido 4-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (10,0 g, 50,7 mmol) e POCl₃ (27,85 mL, 304,3 mmol). Depois de agitar 16 horas, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi vertido para gelo, cuidadosamente neutralizado com solução saturada de K₂CO₃ e diluído com AcOEt. As camadas foram separadas e a fase aquosa adicionalmente extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida para produzir 7,3 g (67%) de produto desejado limpo.

Passo C: Preparação de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster etílico do ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,925 g, 4,29 mmol) numa mistura a 4:1 de THF:MeOH (20 mL) foi adicionada uma solução 1 M de LiOH (8,6 mL). Depois de agitar durante 30 minutos, a mistura reaccional foi acidificada até pH 1 com HCl a 10% e extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida para dar 0,732 g (91%) de produto desejado limpo.

Passo D: Preparação de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0,39 mL, 2,80 mmol) em THF (4 mL) a 0 °C foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (1,1 mL, 2,80 mmol, 2,5 M solução em hexanos). Depois de agitar 15 minutos, a mistura foi arrefecida até -78 °C. Foi adicionada 4-bromo-2-fluorofenilamina (0,38 g, 2,0 mmol). Após agitação vigorosa durante 10 minutos, foi adicionada uma mistura do ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,15 g, 0,80 mmol) em THF (5 mL). O banho de gelo seco foi retirado após 30 minutos e a mistura reaccional foi agitada durante 17 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi tratada com uma solução aquosa de HCl a 10% (15 mL), extraída com AcOEt, seca (MgSO_4) e concentrada. A trituração com cloreto de metileno deu 0,21 g (77%) de produto desejado. MS APCI (-) detectados m/z 339, 341 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

Nos exemplos anteriores pode ser utilizada uma variedade de anilinas para substituir a 4-bromo-2-fluorofenilamina no Passo D do Exemplo 1.

Exemplo de Referência 2



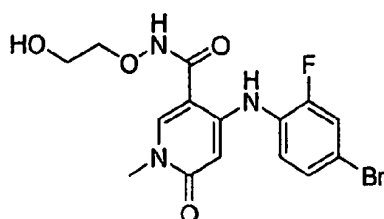
Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Preparação de ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Uma mistura de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,078 g, 0,229 mmol), EDCI (0,13 g, 0,69 mmol) e HOBT (0,093 g, 0,69 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada durante 30 minutos. Foi adicionada O-ciclopropilmetil-hidroxilamina (0,060 g, 0,69 mmol), seguida de Et₃N (0,096 mL, 0,69 mmol). Após 1 hora, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com solução saturada de NH₄Cl, solução saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada para produzir 83 mg (89%) de produto desejado limpo. MS APCI (+) detectados *m/z* 410, 412 (M⁺, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,27 (m, 2H).

Qualquer das hidroxilaminas utilizadas nos exemplos anteriores pode ser condensada como descrito no Exemplo 2. Nalguns casos, pode ser necessário um passo de desprotecção

final. Estas desprotecções podem ser realizadas por métodos correntes da literatura. O Exemplo 3 é um exemplo desse tipo em que é necessário um passo final de desprotecção.

Exemplo de Referência 3



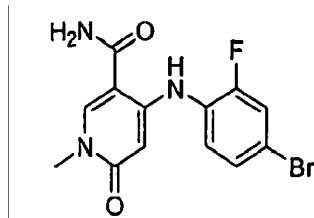
(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A: Preparação de (2-viniloxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Uma mistura de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,120 g, 0,352 mmol), EDCI (0,10 g, 0,53 mmol) e HOBt (0,071 g, 0,53 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada durante 3 horas. Foi adicionada O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,071 mL, 0,70 mmol), seguida de Et₃N (0,098 mL, 0,70 mmol). Após 2 horas, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com solução saturada de NH₄Cl, solução saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (3% de MeOH em

cloreto de metileno) deu 0,078 g (52%) de produto desejado limpo.

Passo B: Preparação de (2-hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foi adicionada uma solução de HCl 1 N (0,36 mL) a uma solução, mantida sob agitação, de (2-viniloxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,077 g, 0,181 mmol) numa mistura 1:1 de EtOH:THF (6 mL). Após 1 hora, o pH da mistura reaccional foi ajustado a 5 até 7 com solução de NaOH 2 N. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt, lavada com água, seca (MgSO₄) e concentrada. A trituração com éter dietílico produziu 55 mg (76%) de produto desejado limpo como um sólido branco. MS APCI (-) detectados *m/z* 398, 400 (M-, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 4,74 (t, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

Exemplo de Referência 4

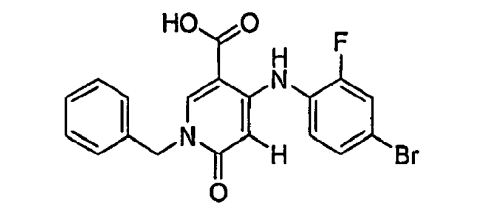


Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Preparação de amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Uma mistura de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,069 g, 0,202 mmol), EDCI (0,12 g, 0,61 mmol) e HOBT (0,082 g, 0,61 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada durante 30 minutos. Foi adicionado NH_4Cl (0,033 g, 0,61 mmol) seguido de Et_3N (0,085 mL, 0,61 mmol). Após 1 hora, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com solução saturada de NH_4Cl , solução saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada para produzir 52 mg (76%) de produto desejado limpo como um sólido esbranquiçado. MS APCI (+) detectados m/z 340, 342 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados como descrito nos Exemplos 1, 2 e 3 utilizando benzilamina em vez de metilamina no Passo A do Exemplo 1 e sem Et_3N no Passo B do Exemplo 1.

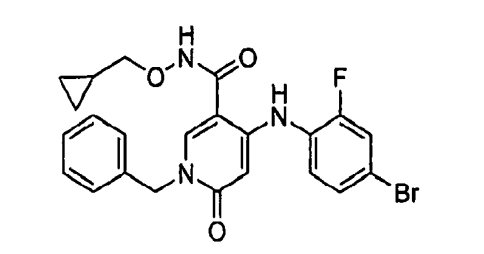
Exemplo de Referência 5



Ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 415, 417 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 5,12 (s, 2H).

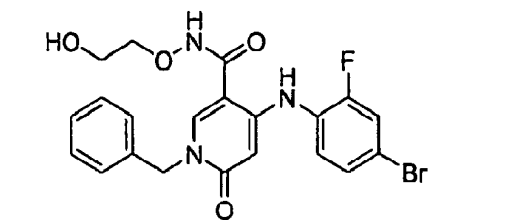
Exemplo de Referência 6



Ciclopropilmetoxiamida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 484, 486 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 6H), 5,12 (s, 2H), 3,75 (d, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,28 (m, 2H).

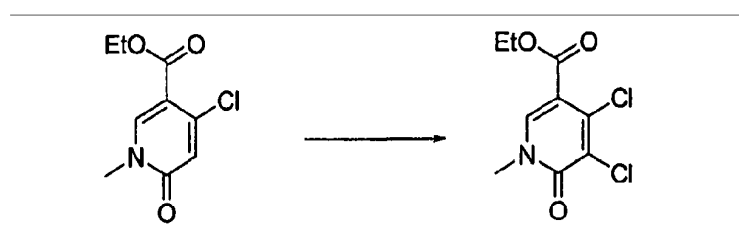
Exemplo de Referência 7



(2-Hidroxietoxi)amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

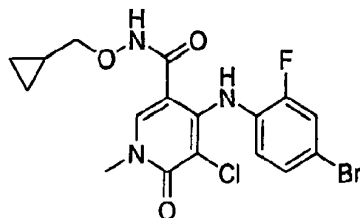
MS APCI (-) detectados m/z 474, 476 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 6H), 5,12 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,77 (t, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados como anteriormente descrito com a adição de um passo de cloração. Um exemplo de uma tal cloração é descrito abaixo.



Uma mistura de éster etílico do ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,00 g, 4,64 mmol) e NCS (0,68 g, 5,10 mmol) em DMF (30 mL) foi agitada durante 1 hora. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com solução de HCl 0,1 N. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada sob pressão reduzida para dar 1,10 g (95%) de éster etílico do ácido 4,5-dicloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico.

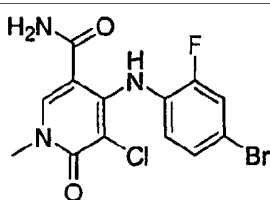
Exemplo de Referência 8



Ciclopropilmetoxiamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 444, 446 (M^+ , Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,20 (m, 2H).

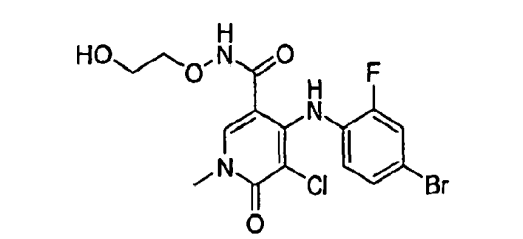
Exemplo de Referência 9



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 374, 376 (M^+ , Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,48 (s, 3H).

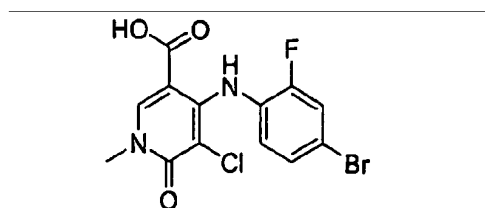
Exemplo de Referência 10



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 434, 436 (M^+ , Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,47 (s, 3H).

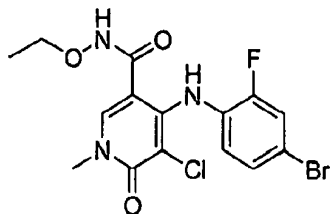
Exemplo de Referência 11



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 375, 377 (M^+ , Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 3,53 (s, 3H).

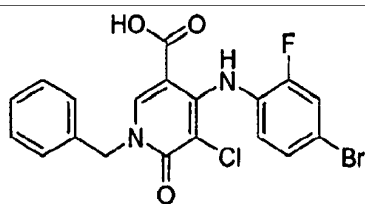
Exemplo de Referência 12



Etoksi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 418, 420 (M^+ , Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,69 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

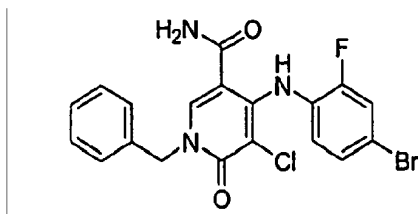
Exemplo de Referência 13



Ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 449, 451 (M^- , Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,03 (t, 1H), 5,23 (s, 2H).

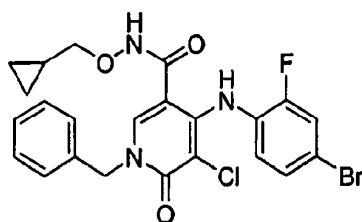
Exemplo de Referência 14



Amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 448, 450 (M-, Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,33 (m, 6H), 6,94 (t, 1H), 5,12 (s, 2H).

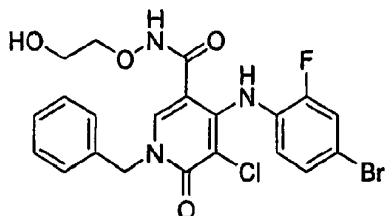
Exemplo de Referência 15



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 518, 520 (M-, Cl, padrão de Br);
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,076 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 6H), 6,96 (t, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,36 (d, 2H), 0,99 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,19 (m, 2H).

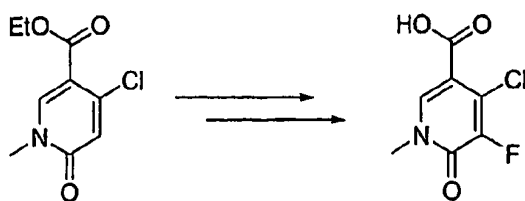
Exemplo de Referência 16



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 508, 510 (M-, padrão de Cl, Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,27 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,51 (m, 2H).

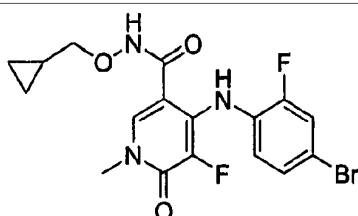
Os compostos seguintes foram preparados como anteriormente descrito com a adição de um passo de fluoração. Um exemplo de uma tal fluoração é descrito abaixo.



Uma mistura de éster etílico do ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,00 g, 4,64 mmol), LiOH (0,22 g, 9,30 mmol) e [1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato) (3,30 g, 9,30 mmol) em MeCN (50 mL) foi agitada a 85 °C durante 1 hora. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada

sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e extraído com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia em coluna flash (hexanos:AcOEt 60:40) removeu o material de partida. O éster etílico parcialmente purificado foi então hidrolisado dissolvendo em THF:MeOH 4:1 (10 mL) seguido de tratamento com solução de LiOH 1 M (2,8 mL). Após 1 hora, a mistura reaccional foi acidificada até pH 1 com solução de HCl a 10% e extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO_4) e concentrados para produzir 0,25 g (26% nos dois passos) de ácido 4-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico, o qual podia ser adicionalmente purificado por trituração com éter dietílico.

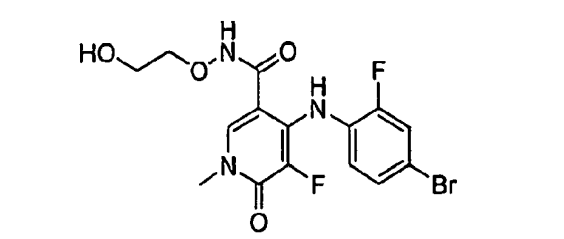
Exemplo de Referência 17



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 428, 430 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,57 (s, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,30 (m, 2H).

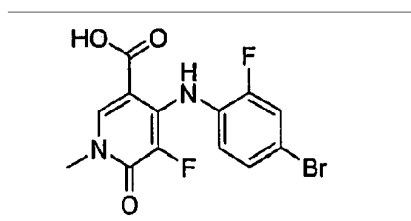
Exemplo de Referência 18



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 418, 420 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (s, 3H).

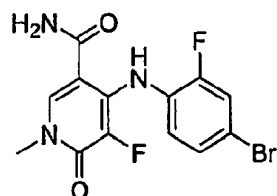
Exemplo de Referência 19



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 357, 359 ($M-1$, padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (td, 1H), 3,62 (s, 3H).

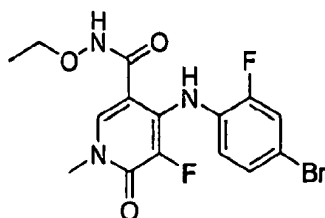
Exemplo de Referência 20



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS (+) detectados m/z 358, 360 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,58 (s, 3H).

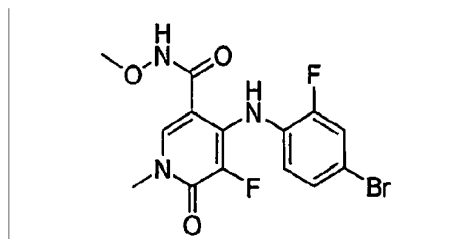
Exemplo de Referência 21



Etoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 402, 404 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 3,94 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

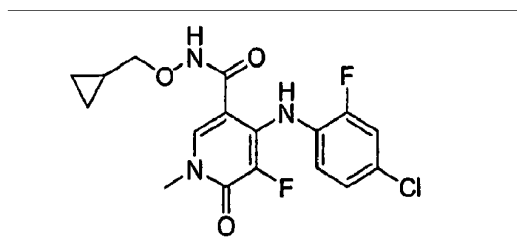
Exemplo de Referência 22



Metoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 388, 390 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

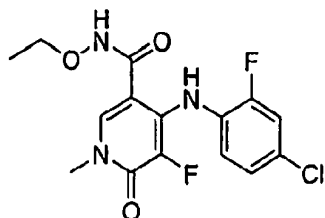
Exemplo de Referência 23



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 384, 386 (M^+ , padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (td, 1H), 3,41 (d, 2H), 3,28 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,29 (q, 2H), 0,01 (q, 2H).

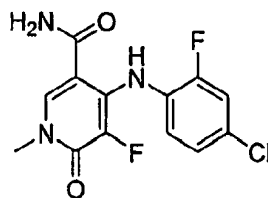
Exemplo de Referência 24



Etoksi-amida do ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 358, 360 (M^+ , padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (td, 1H), 3,95 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

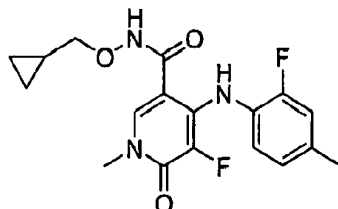
Exemplo de Referência 25



Amida do ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 314, 316 (M^+ , padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (td, 1H), 3,46 (s, 3H).

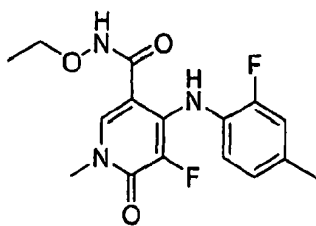
Exemplo de Referência 26



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 364 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,0 (td, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

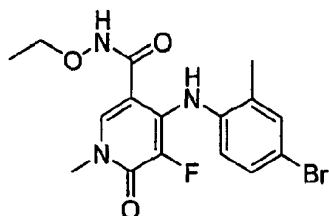
Exemplo de Referência 27



Etoxi-amida do ácido 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI detectados (+) m/z 338 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,0 (td, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,93 (q, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

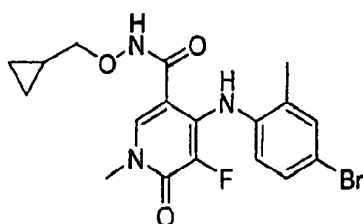
Exemplo de Referência 28



Metoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 398, 400 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,92 (q, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Exemplo de Referência 29

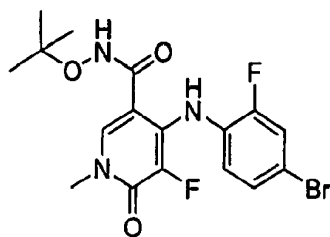


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 424, 426 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (dd,

1H), 6,85 (dd, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

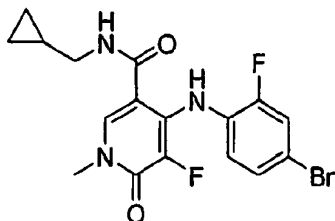
Exemplo de Referência 30



terc-Butoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 430, 432 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

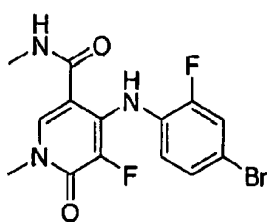
Exemplo de Referência 31



Ciclopropilmetil-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 412, 414 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,15 (d, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,54 (q, 2H), 0,26 (q, 2H).

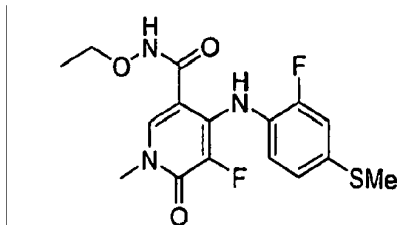
Exemplo de Referência 32



Metilamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 372, 374 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,0 (td, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Exemplo de Referência 33

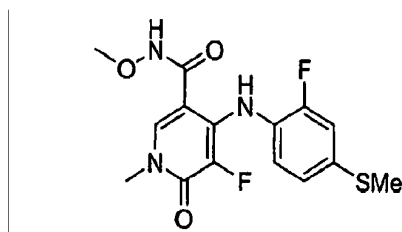


Eoxi-amida do ácido 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Preparado como anteriormente descrito utilizando 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina, a qual é preparada de acordo com o documento WO 03/062191.

MS APCI (+) detectado m/z 370 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (m, 3H), 3,96 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

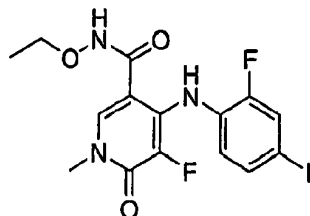
Exemplo de Referência 34



Metoxi-amida do ácido 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectado m/z 370 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (m, 3H), 3,96 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

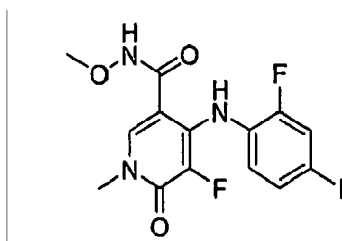
Exemplo de Referência 35



Etoxi-amida do ácido 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectado m/z 450 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,84 (td, 1H), 3,95 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

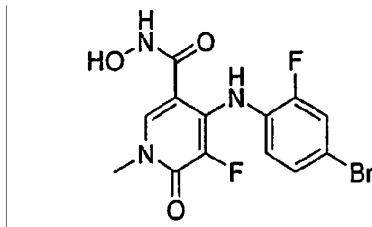
Exemplo de Referência 36



Metoxi-amida do ácido 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectado m/z 436 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,83 (td, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).

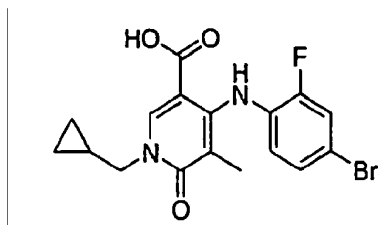
Exemplo de Referência 37



Hidroxiamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

A hidroxiamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi preparada de terc-butoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico através de desprotecção mediada por TFA. Foi tratado terc-butoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (35 mg, 0,081 mmol) com TFA (0,63 mL). Após agitação de 4 dias, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (10% MeOH em cloreto de metileno) seguida de lavagem com solução saturada de NaHCO_3 de uma solução do produto em acetato de etilo deu o produto desejado limpo (10 mg, 33%); MS APCI (+) detectados m/z 356, 358 (M-OH, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 3,57 (s, 3H).

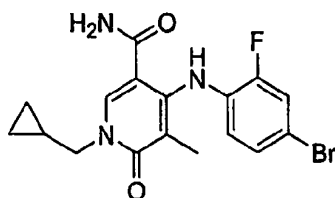
Exemplo de Referência 38



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropilmetil-5-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 393, 395 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,84 (d, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,50 (q, 2H), 0,39 (q, 2H).

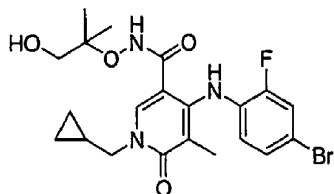
Exemplo de Referência 39



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropilmetil-5-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 392, 394 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,87 (d, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 0,60 (q, 2H), 0,46 (q, 2H).

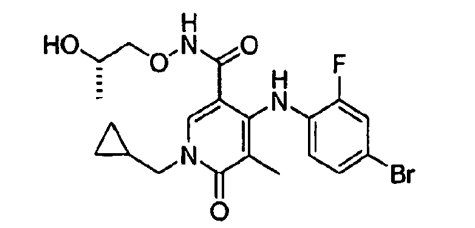
Exemplo de Referência 40



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropilmetil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 480, 482 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,57 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,11 (s, 6H), 0,51 (q, 2H), 0,43 (q, 2H).

Exemplo de Referência 41

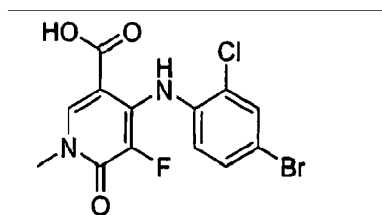


(2-Hidroxi-propoxi)-amida do ácido (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropilmetil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 466, 468 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,20 (d,

1H), 6,66 (t, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,71 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,91 (q, 2H), 0,46 (q, 2H).

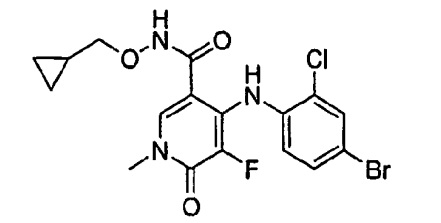
Exemplo de Referência 42



Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 373, 375 (M-, padrão de Cl, Br);
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

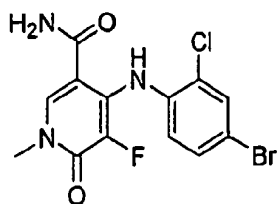
Exemplo de Referência 43



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 444, 446 (M^+ , padrão de Cl, Br);
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,17 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,30 (m, 2H).

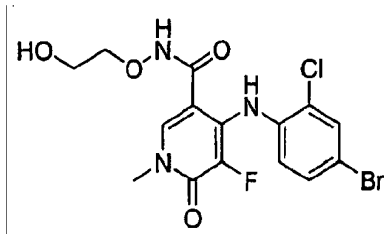
Exemplo de Referência 44



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 374, 376 (M^+ , padrão de Cl, Br);
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H).

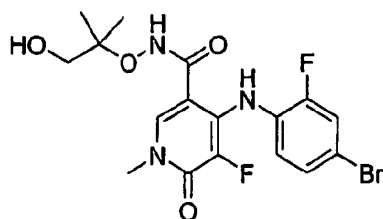
Exemplo de Referência 45



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 434, 436 (M^+ , padrão de Cl, Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 3H).

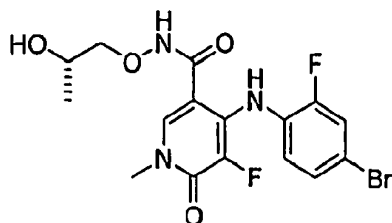
Exemplo de Referência 46



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 446, 448 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo de Referência 47

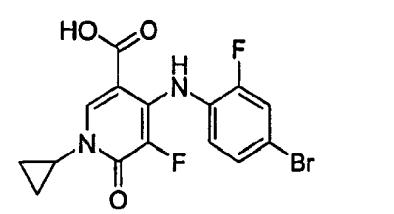


(2-Hidroxi-propoxi)-amida do ácido (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 432, 434 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,89 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados como anteriormente descrito, utilizando a amina apropriada em vez de metilamina no Passo A do Exemplo 1.

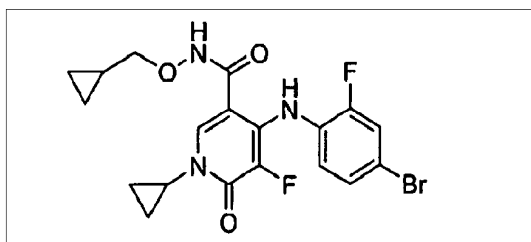
Exemplo de Referência 48



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 385, 387 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).

Exemplo de Referência 49

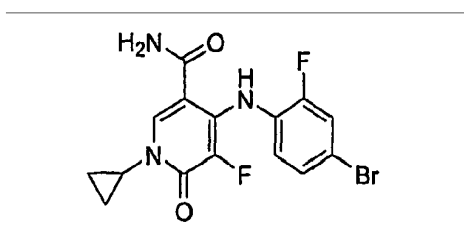


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 454, 456 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,78 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,66 (d, 2H),

3,35 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,98 (m, 4H), 0,53 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

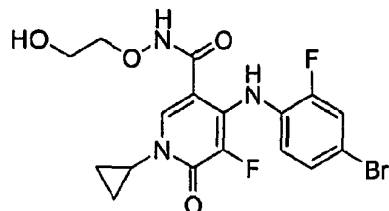
Exemplo de Referência 50



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 384, 386 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,03 (s, 1H), 8,24 (s 1, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s 1, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 0,99 (m, 4H).

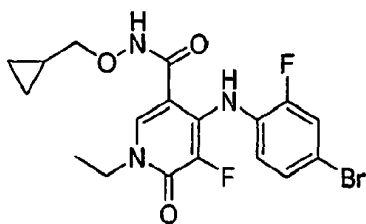
Exemplo de Referência 51



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 444, 446 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,87 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 0,99 (m, 4H).

Exemplo de Referência 52

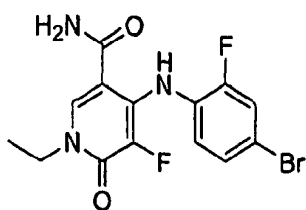


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 442, 444 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d,

1H), 7,02 (td, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,70 (d, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,17 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

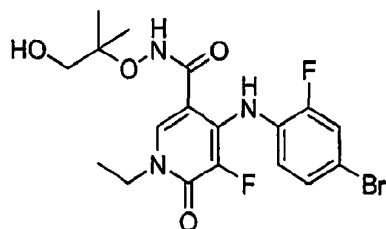
Exemplo de Referência 53



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 372, 374 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD δ 8,10 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,05 (q, 2H), 1,37 (t, 3H).

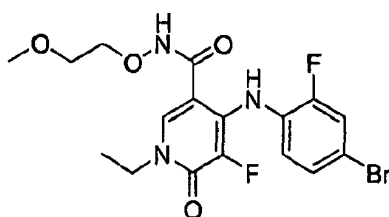
Exemplo de Referência 54



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 460, 462 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (s 1, 1H), 8,80 (s 1, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,03 (td, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,17 (s, 6H).

Exemplo de Referência 55

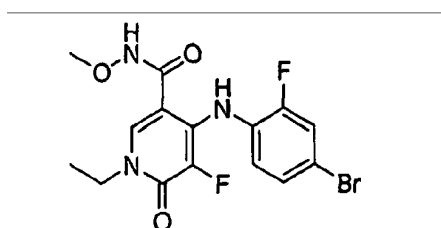


(2-Metoxi-etoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 446, 448 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d,

1H), 7,02 (td, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

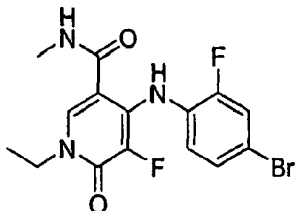
Exemplo de Referência 56



Metoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 402, 404 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,87 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, 3H).

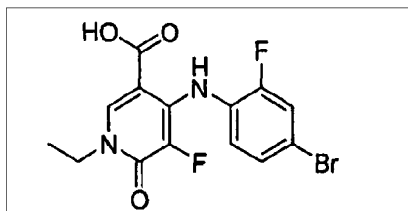
Exemplo de Referência 57



Metilamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 386, 388 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,0 (td, 1H), 4,04 (q, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

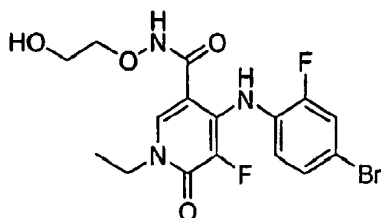
Exemplo de Referência 58



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 371, 373 (M^- , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (td, 1H), 4,08 (q, 2H), 1,36 (t, 3H).

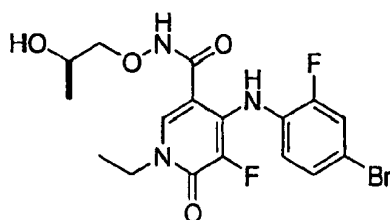
Exemplo de Referência 59



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 432, 434 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,90 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 1,37 (t, 3H).

Exemplo de Referência 60

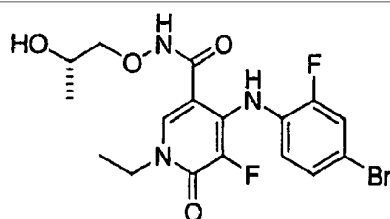


(2-Hidroxi-propoxi)-amida do ácido (R)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 446, 448 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,90 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d,

1H), 7,02 (td, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,16 (d, 3H).

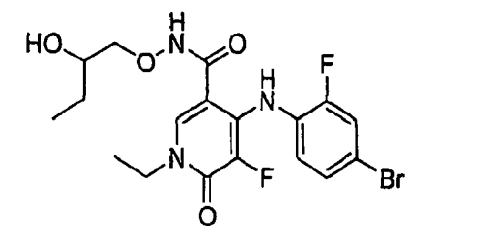
Exemplo de Referência 61



(2-Hidroxi-propoxi)-amida do ácido (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 446, 448 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,90 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,16 (d, 3H).

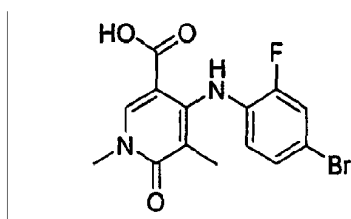
Exemplo de Referência 62



(2-Hidroxibutoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 460, 462 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 0,98 (t, 3H).

Exemplo de Referência 63



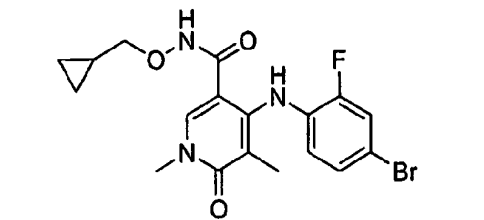
Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Preparação de éster etílico do ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foram adicionados ortoformato de trietilo (3,85 mL, 23,12 mmol) e anidrido acético (4,37 mL, 46,25 mmol) a éster dietílico do ácido 2-metil-3-oxo-

pentanodióico (Caliskan et al. *Aust. J. Chem.* **1999**, 52 (11), 1013-1020) (5,0 g, 23,1 mmol) e a mistura reaccional aquecida a 135 °C. Após 1 hora, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi arrefecido a 0 °C e foi adicionada metilamina (40% em água, 5,0 mL, 57,81 mmol) sob agitação. Foi adicionada água (20 mL) e a mistura reaccional foi agitada durante 16 horas. A mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo e a camada aquosa acidificada até pH 2 com HCl aquoso a 10%. A camada aquosa acidificada foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados para dar um sólido. A trituração com éter dietílico produziu 4,88 g (55%) de produto desejado limpo. O éster etílico do ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi adicionalmente convertido como descrito no Exemplo 1, Passos B - D. MS APCI (-) detectados *m/z* 353, 355 (M-, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados como descrito nos Exemplos 1 (Passos B - D), 2, 3 e 63.

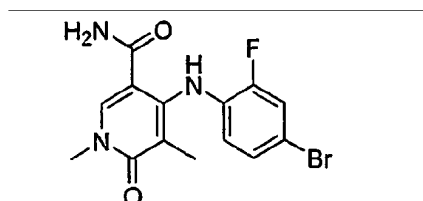
Exemplo de Referência 64



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 424, 426 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

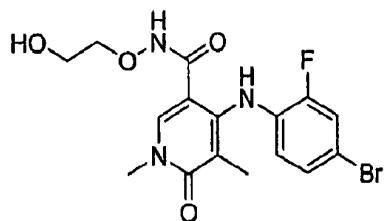
Exemplo de Referência 65



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 354, 356 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

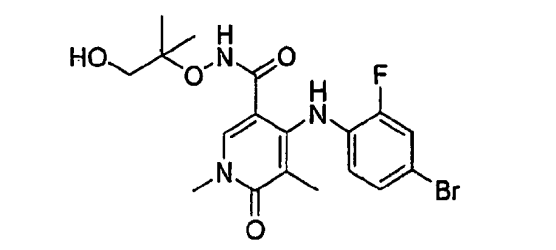
Exemplo de Referência 66



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 414, 416 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

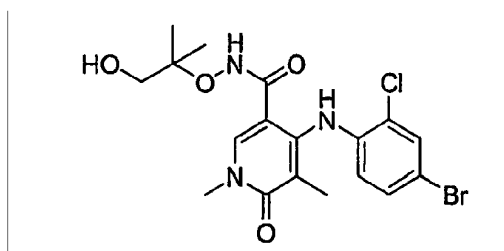
Exemplo de Referência 67



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 442, 444 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo de Referência 68

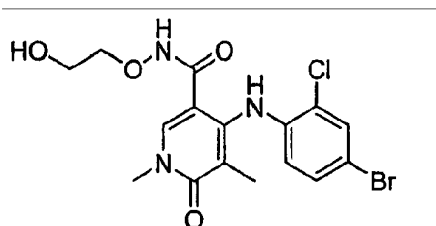


(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 456, 458 (M^- , padrão de Cl, Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (dd,

1H), 6,52 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

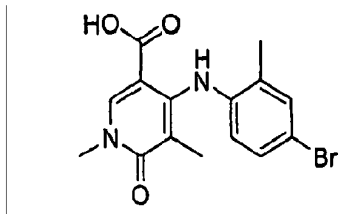
Exemplo de Referência 69



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 428, 430 (M-, padrão de Cl, Br);
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

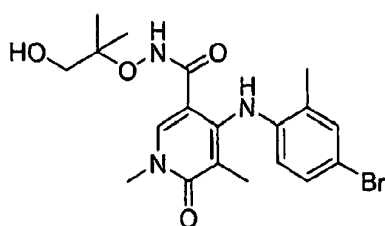
Exemplo de Referência 70



Ácido 4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 349, 351 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

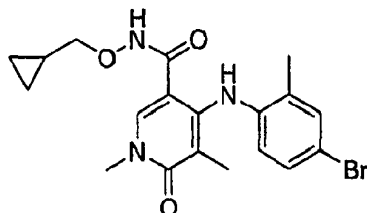
Exemplo de Referência 71



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 436, 438 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

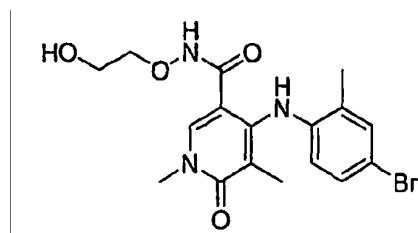
Exemplo de Referência 72



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 418, 420 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,57 (d, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,54 (q, 2H), 0,26 (q, 2H).

Exemplo de Referência 73

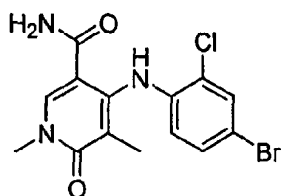


(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 408, 410 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (dd,

1H), 6,52 (d, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

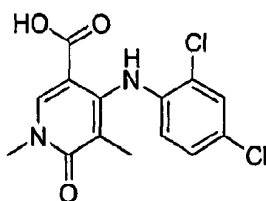
Exemplo de Referência 74



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 368, 370 (M-, padrão de Cl, Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

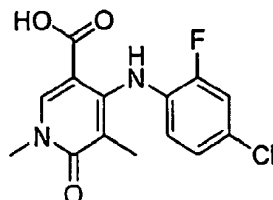
Exemplo de Referência 75



Ácido 4-(2,4-diclorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 325, 327 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,27 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

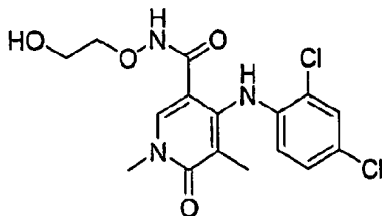
Exemplo de Referência 76



Ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 309, 311 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

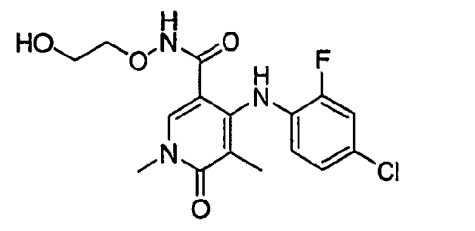
Exemplo de Referência 77



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(2,4-diclorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 384, 386 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

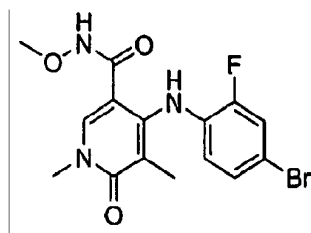
Exemplo de Referência 78



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 368, 370 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

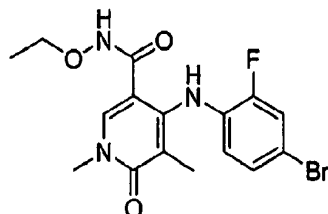
Exemplo de Referência 79



Metoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 382, 384 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

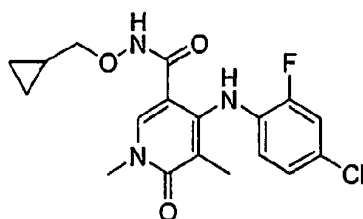
Exemplo de Referência 80



Etoksi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 396, 398 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 3,83 (q, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

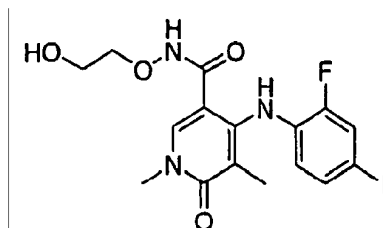
Exemplo de Referência 81



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 378, 380 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 3,58 (d, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,54 (q, 2H), 0,26 (q, 2H).

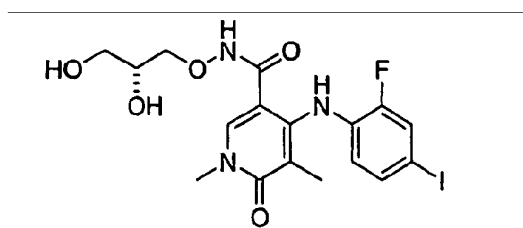
Exemplo de Referência 82



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 460 (M-1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

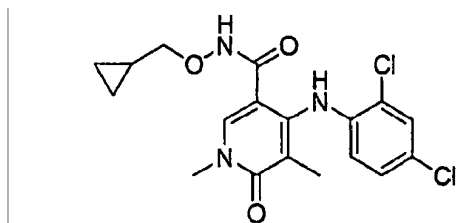
Exemplo de Referência 83



(R)-(2,3-di-Hidroxipropoxi)-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectado m/z 490 (M-1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 1,82 (s, 3H).

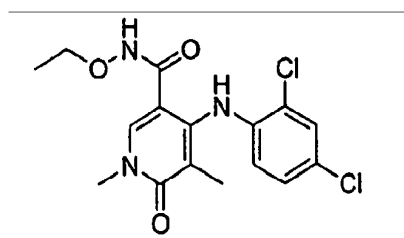
Exemplo de Referência 84



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(2,4-diclorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 394, 396 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,53 (q, 2H), 0,25 (q, 2H).

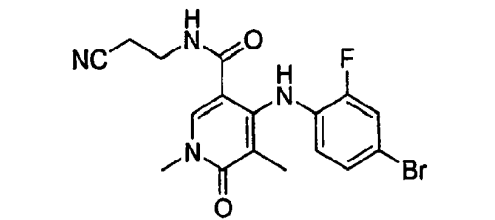
Exemplo de Referência 85



Etoksi-amida do ácido 4-(2,4-diclorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 368, 370 (M-, padrão de Cl); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,92 (q, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

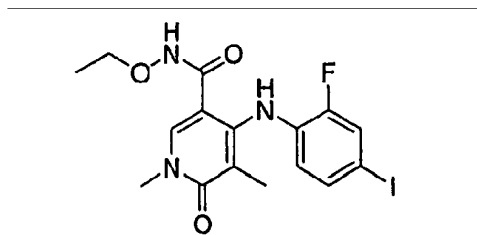
Exemplo de Referência 86



(2-Ciano-etil)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico.

MS APCI (-) detectados m/z 405, 407 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,65 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,80 (s, 3H).

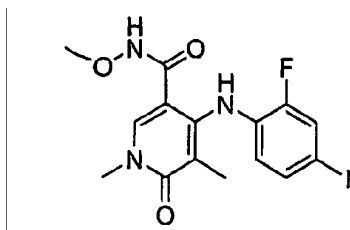
Exemplo de Referência 87



Etoxi-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectado m/z 444 (M-1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 3,82 (q, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

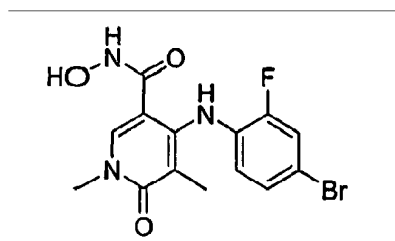
Exemplo de Referência 88



Metoxi-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 430 (M-1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo de Referência 89

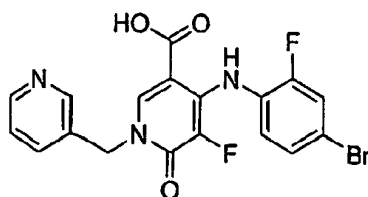


Hidroxiamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

A hidroxiamida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi preparada de terc-butoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico por desprotecção com TFA como descrito no Exemplo 37. MS APCI (+)

detectados m/z 370, 372 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Exemplo de Referência 90



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A: Preparação de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-5-fluoro-nicotínico: Foi adicionado $nBuLi$ (14,7 mL, 36,7 mmol, solução 2,5 M em hexanos) a uma solução, mantida sob agitação, de diisopropilamina (5,15 mL, 36,7 mmol) em THF (20 mL) a 0 °C. Após 20 minutos, a mistura reaccional foi arrefecida até -78 °C e foi adicionada uma solução de 4-bromo-2-fluorofenilamina (4,65 g, 24,5 mmol) em THF (10 mL). Após 20 minutos foi adicionada uma solução de ácido 4,6-dicloro-5-fluoro-nicotínico (Sanchez *et al.* *J Heterocycl. Chem.* **1993**, 30 (4), 855-9) (2,57 g, 12,25 mmol) em THF (10 mL). Após 10 minutos, a mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Depois de desactivar a mistura reaccional com HCl a 10% (20 mL), esta foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados sob pressão reduzida. A

trituração com cloreto de metileno produziu 3,21 g (72%) de produto desejado limpo.

Passo B: Preparação de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-5-fluoro-nicotínico: Foi adicionada uma solução de TMSCH₂N₂ em hexanos (9,46 mL, 18,9 mmol) a ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-5-fluoro-nicotínico (4,59 g, 12,62 mmol) numa solução de THF:MeOH 3:1 (48 mL) a 0 °C. A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Depois de desactivar com AcOH, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada para dar 4,40 g (92%) de produto desejado limpo.

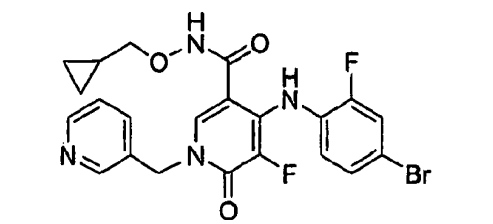
Passo C: Preparação de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-metoxi-nicotínico: Foi lentamente adicionado metóxido de sódio (2,20 g, 40,8 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-5-fluoro-nicotínico em MeOH:THF 4:1 (20 mL) a 0 °C. A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente, agitada durante 17 horas e, em seguida, aquecida a 40 °C e agitada durante 5 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi desactivada com água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. O produto desejado, contaminado com algum material de partida, foi transferido para o passo seguinte sem purificação.

Passo D: Preparação de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foi adicionado ácido bromídrico (5,82 mL, 51,5 mmol) a uma mistura de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-metoxi-nicotínico (0,64 g, 1,72 mmol) e ácido acético (5,9 mL, 103 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 90 °C durante 20 minutos e, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente. Depois de ter sido adicionada água à mistura, formou-se um precipitado branco. O sólido branco foi recolhido por filtração e lavado com água e éter dietílico para produzir 0,60 g (97%) de produto desejado limpo.

Passo E: Preparação de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foi adicionado hidreto de lítio (14 mg, 1,64 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,190 g, 0,529 mmol) em DMF (5 mL) a 0 °C. Depois de agitar durante 30 minutos foi adicionado bromidrato de 3-bromometil-piridina (0,14 g, 0,53 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Depois de desactivar com água gelada, a mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (1% de MeOH em cloreto de metileno) produziu éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico. O éster metílico foi dissolvido em THF:MeOH 4:1 (5 mL) e foi adicionada solução de LiOH 1 M

(1,1 mL). Após 1 hora, a mistura reaccional foi acidificada até pH 1 com solução aquosa de HCl a 10% e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A trituração com éter dietílico deu 0,160 g (69% de rendimento dos dois passos) de produto desejado limpo. MS APCI (-) detectados *m/z* 434, 436 (M-, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s 1, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 0,525 (s, 1H).

Exemplo de Referência 91

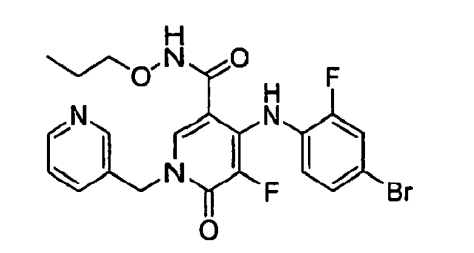


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

Preparada como descrito no Exemplo 2 de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico. MS APCI (+) detectados *m/z* 505, 507 (M+, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s 1, 1H), 8,97 (s 1, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,07 (td, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,64 (d, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,52 (d, 2H), 0,25 (d, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados como descrito nos Exemplos 1, 2, 3, 90 e 91, utilizando o halogeneto de alquilo apropriado.

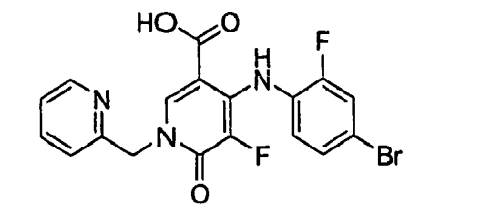
Exemplo de Referência 92



Propoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 493, 495 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

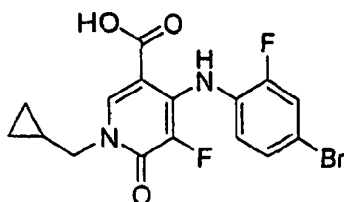
Exemplo de Referência 93



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 434, 436 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,29 (s, 2H).

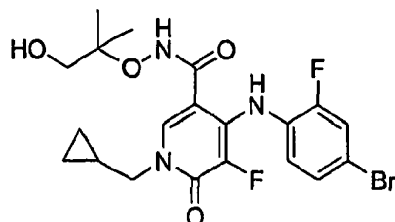
Exemplo de Referência 94



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropilmetil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 397, 399 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,35 (s 1, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (td, 1H), 3,85 (d, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,39 (d, 2H).

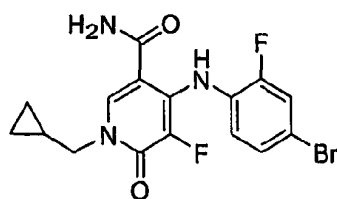
Exemplo de Referência 95



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclopropilmetil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

APCI (+) detectados m/z 486, 488 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 3,79 (d, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,17 (s, 6H), 0,52 (d, 2H), 0,43 (d, 2H).

Exemplo de Referência 96

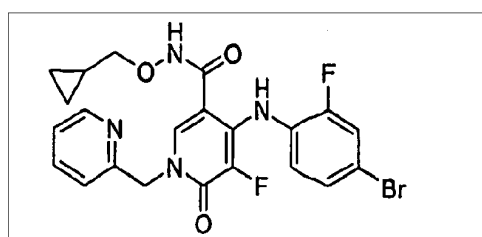


Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilaminopl-ciclopropilmetil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 398, 400 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s 1,

1H), 7,66 (s 1, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 3,75 (d, 2H), 1,27 (m, 1H), 0,51 (d, 2H), 0,43 (d, 2H).

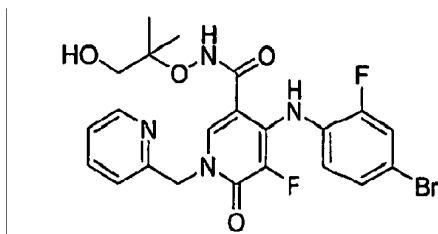
Exemplo de Referência 97



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-2-ilmetil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 505, 507 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,71 (s 1, 1H), 9,04 (s 1, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (td, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,63 (d, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,51 (q, 2H), 0,24 (q, 2H).

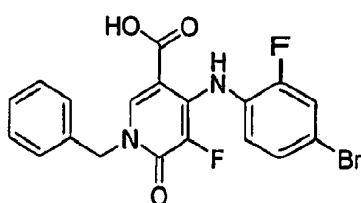
Exemplo de Referência 98



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 523, 525 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,23 (s 1, 1H), 8,86 (s 1, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,08 (td, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,56 (s, 6H).

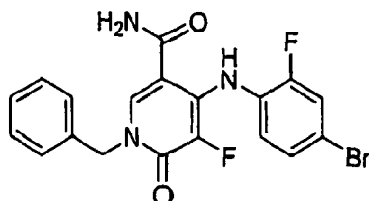
Exemplo de Referência 99



Ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 433, 435 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,15 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).

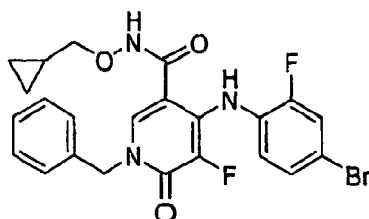
Exemplo de Referência 100



Amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 432, 434 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,27 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,20 (s, 2H).

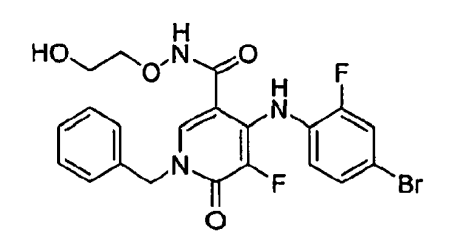
Exemplo de Referência 101



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 502, 504 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,34 (m, 7H), 7,27 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,65 (d, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).

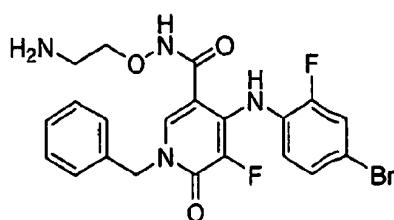
Exemplo de Referência 102



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 492, 494 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,96 (s, 1H), 7,36 (m, 7H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,73 (t, 2H).

Exemplo de Referência 103

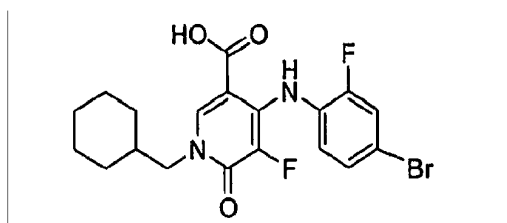


Cloridrato de (2-amino-etoxi)-amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

A (2-amino-etoxi)-amida do ácido 1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi preparada, desprotegendo o éster terc-butílico

do ácido 4(2-{[1-benzil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carbonil]-aminoxil}-etil)-carbâmico em condições correntes; MS APCI (+) detectados m/z 493, 495 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,17 (t, 2H).

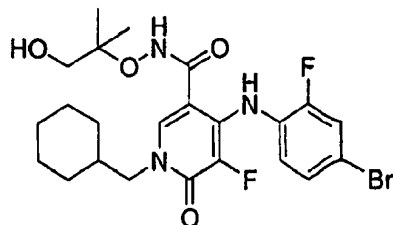
Exemplo de Referência 104



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclo-hexilmetil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 439, 441 (M^- , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (td, 1H), 3,88 (d, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (q, 2H).

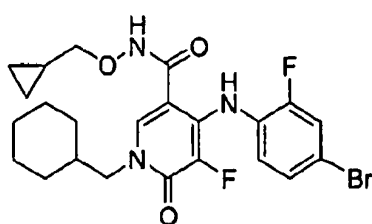
Exemplo de Referência 105



(2-Hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclo-hexilmetil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 528, 530 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,85 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,29 (m, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,06 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).

Exemplo de Referência 106

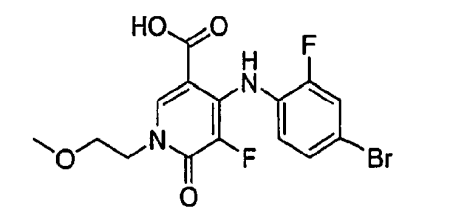


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-ciclo-hexilmetil-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 510, 512 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,76 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H),

7,02 (td, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,58 (d, 2H), 0,29 (d, 2H).

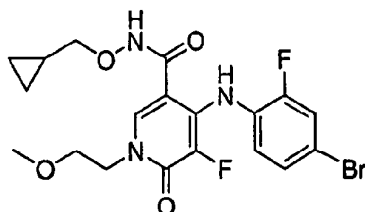
Exemplo de Referência 107



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 401, 403 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (td, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (s, 3H).

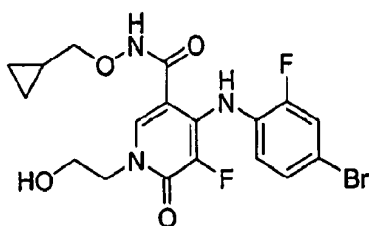
Exemplo de Referência 108



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 472, 474 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,03 (td, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

Exemplo de Referência 109

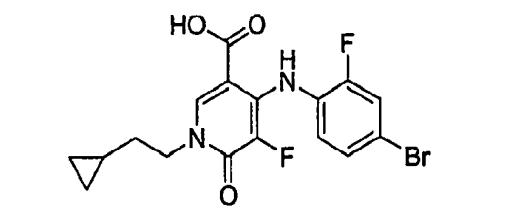


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

A ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

hidropiridina-3-carboxílico foi preparada desprotegendo a ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-[2-(terc-butil-dimetilsilaniloxy)-etil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico em condições correntes. MS APCI (+) detectados m/z 458, 460 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 7,82 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,31 (m, 2H).

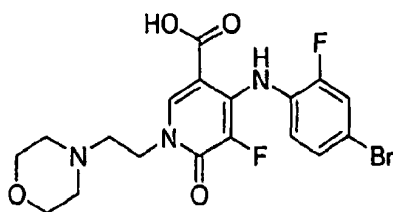
Exemplo de Referência 110



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-(2-ciclopropiletil)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 411, 413 (M^- , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 8,37 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 4,10 (t, 2H), 1,62 (q, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,43 (q, 2H), 0,01 (q, 2H).

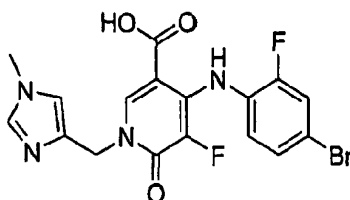
Exemplo de Referência 111



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS ESI (+) detectados m/z 458, 460 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (td, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,62 (m, 2H).

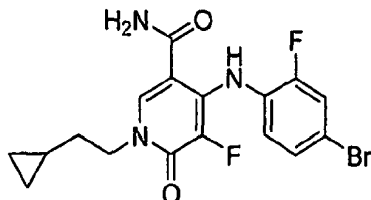
Exemplo de Referência 112



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (td, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

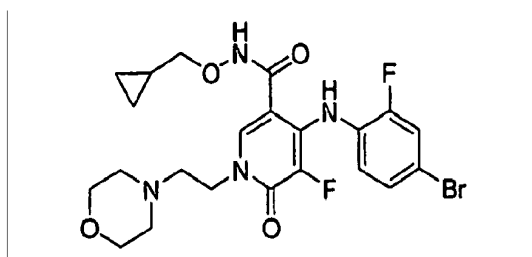
Exemplo de Referência 113



Amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-(2-ciclopropiletil)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 412, 414 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,10 (t, 2H), 1,76 (q, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,47 (q, 2H), 0,05 (q, 2H).

Exemplo de Referência 114

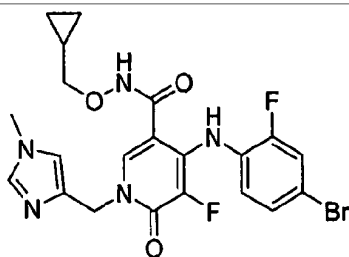


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 527, 529 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d,

1H), 7,03 (td, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,68 (m, 6H), 2,71 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

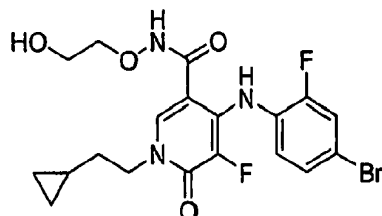
Exemplo de Referência 115



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 508, 510 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,0 (td, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,18 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

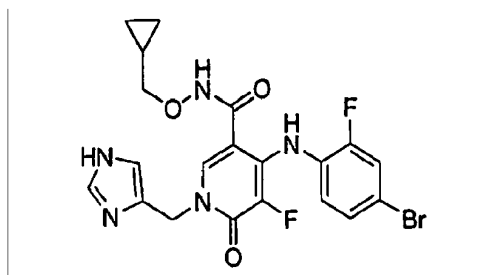
Exemplo de Referência 116



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-(2-ciclopropiletil)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 472, 474 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 1,66 (q, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,47 (q, 2H), 0,06 (q, 2H).

Exemplo de Referência 117

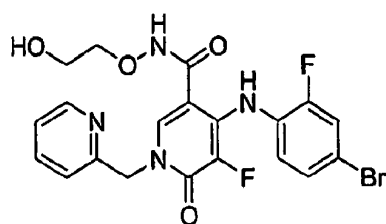


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 494, 496 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (dd,

1H, 7,26 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,0 (td, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,72 (d, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

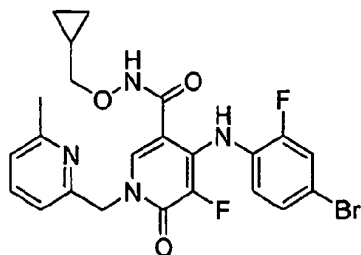
Exemplo de Referência 118



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 495, 497 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,0 (t, 2H), 3,75 (t, 2H).

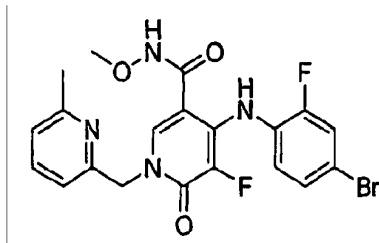
Exemplo de Referência 119



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(6-metilpiridin-2-ilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 519, 521 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 8,03 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,17 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

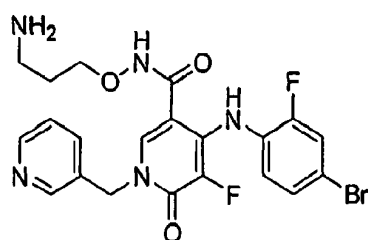
Exemplo de Referência 120



Metoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 479, 481 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Exemplo de Referência 121

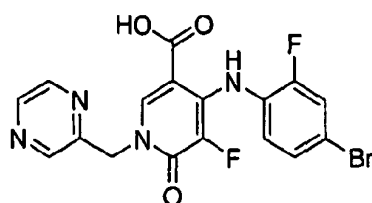


Cloridrato de (3-aminopropoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

A (3-aminopropoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxílico foi preparada desprotegendo o éster terc-butílico do ácido (3-{[4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carbonil]-aminoxil}-propil)-carbâmico em condições correntes. MS APCI (+) detectados m/z 508, 510 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,92 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (td, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,01 (q, 2H), 1,91 (m, 2H).

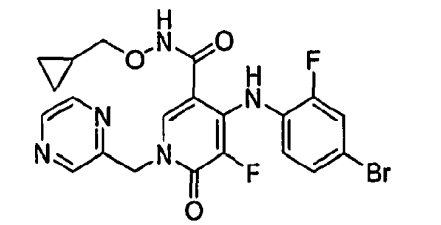
Exemplo de Referência 122



Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-pirazin-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (-) detectados m/z 435, 437 (M^- , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (td, 1H), 5,39 (s, 2H).

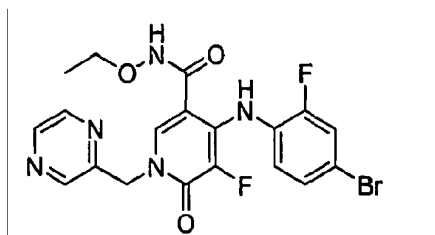
Exemplo de Referência 123



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-pirazina-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 506, 508 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 1,56 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

Exemplo de Referência 124

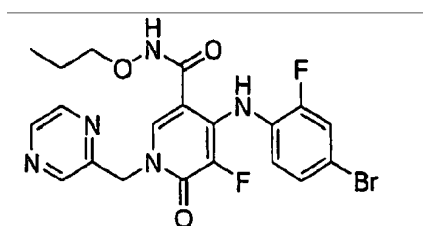


Etoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-pirazina-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 480, 482 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s,

1H), 8,07 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,95 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

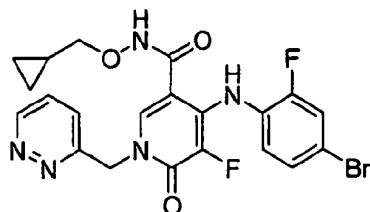
Exemplo de Referência 125



Propoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-pirazin-2-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 494, 496 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

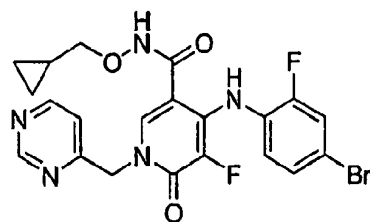
Exemplo de Referência 126



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-piridazin-3-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 506, 508 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 9,14 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (td, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 1,17 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

Exemplo de Referência 127

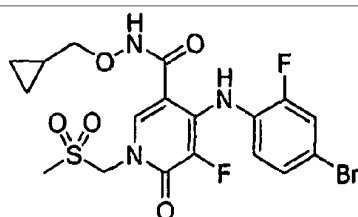


Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1-pirimidin-4-ilmetil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

MS APCI (+) detectados m/z 506, 508 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD δ 9,09 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,0 (s, 1H),

7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (td, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

Exemplo de Referência 128



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metanossulfonilmetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

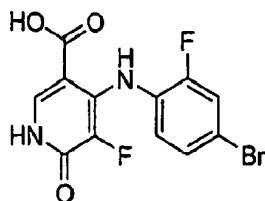
Passo A: O éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metilsulfanilmetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico foi preparado como anteriormente descrito, utilizando clorometilsulfanilmetano como o electrófilo.

Passo B: O éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metanossulfonilmetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico foi preparado de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metilsulfanilmetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico como se segue. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de Oxone® (84 mg, 0,14 mmol) em água (2 mL) a uma solução, mantida sob agitação, de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-

fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metilsulfanilmetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (38 mg, 0,091 mmol) em MeOH (2 mL) à temperatura ambiente. Após 4 dias de agitação, a mistura reaccional foi diluída com água (20 mL), extraída com acetato de etilo, seca (MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (0,5% MeOH em cloreto de metileno) deu o produto desejado limpo (25 mg, 61%).

Passo C: A ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metanossulfonilmetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi preparada de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metanossulfonilmetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico como anteriormente descrito. MS APCI (+) detectados m/z 506, 508 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,21 (m, 1H), 0,63 (q, 2H), 0,33 (q, 2H).

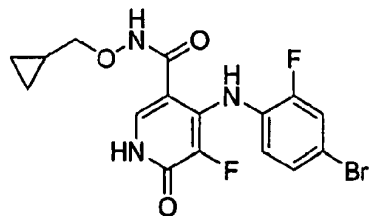
Exemplo de Referência 129



Ácido 4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Uma solução, mantida sob agitação, de éster metílico do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,10 g, 0,278 mmol) em THF:MeOH 4:1 (5 mL) foi tratada com solução de LiOH 1 M (0,75 mL). Após 8 horas, a mistura reaccional foi acidificada até pH 1 com HCl 1 N e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida para dar 0,095 g (99%) de produto desejado como um sólido branco. MS APCI (-) detectados *m/z* 343, 345 (M⁻, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s 1, 1H), 9,39 (s 1, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (td, 1H).

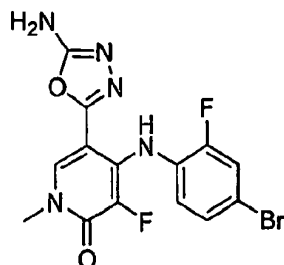
Exemplo de Referência 130



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Preparada, como descrito no Exemplo 2, de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico. MS APCI (+) detectados m/z 414, 416 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (s 1, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,02 (td, 1H), 3,64 (d, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,50 (q, 2H), 0,24 (q, 2H).

Exemplo de Referência 131



5-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

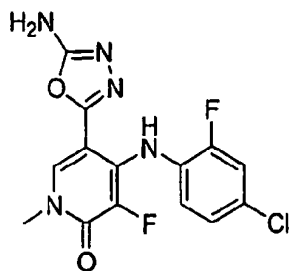
Passo A: Preparação de hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Uma mistura de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (70 mg, 0,195 mmol), EDCI (112 mg, 0,585 mmol) e HOBt (79 mg, 0,585 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada durante 30 minutos. Foi adicionada hidrazina (19 mg, 0,585 mmol) seguida de Et₃N (0,082 mL, 0,585 mmol). Após 3 horas, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com solução saturada de NH₄Cl, solução saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada para produzir 64 mg (89%) de produto desejado.

Passo B: Preparação de 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona: Foi adicionado brometo de cianogénio (36 mg, 0,31 mmol) a uma suspensão de hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

(63 mg, 0,169 mmol) em dioxano (2 mL) seguida de uma solução aquosa de NaHCO₃ (2 mL de uma solução 0,09 M). Após 17 horas, foi adicionado mais brometo de cianogénio (14 mg). Após 19 horas, a mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A cristalização (MeOH:THF) seguida de trituração (Et₂O:MeOH 5:1) deu o produto desejado limpo como um sólido branco (60 mg, 89%). MS APCI (+) detectados *m/z* 398, 400 (M⁺, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (td, 1H), 3,64 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados de um modo semelhante utilizando o ácido carboxílico apropriado.

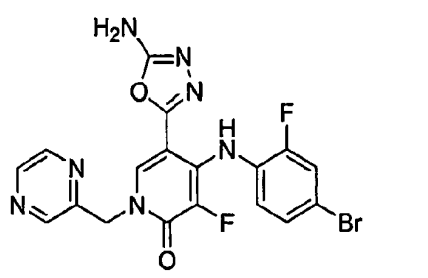
Exemplo de Referência 132



5-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (+) detectados *m/z* 354, 356 (M⁺, padrão de Cl); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

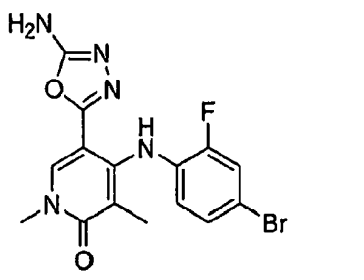
Exemplo de Referência 133



5-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-pirazin-2-ilmetil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (+) detectados m/z 476, 478 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (td, 1H), 5,40 (s, 2H).

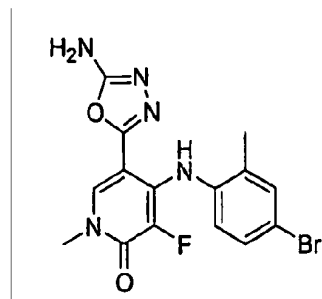
Exemplo de Referência 134



5-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (-) detectados m/z 392, 394 (M^- , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

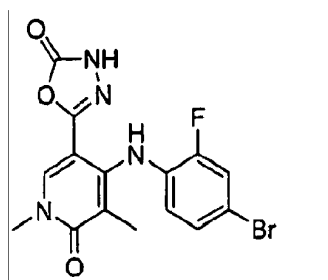
Exemplo de Referência 135



5-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-bromo-2-metilfenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (+) detectados m/z 394, 396 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD δ 8,05 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo de Referência 136

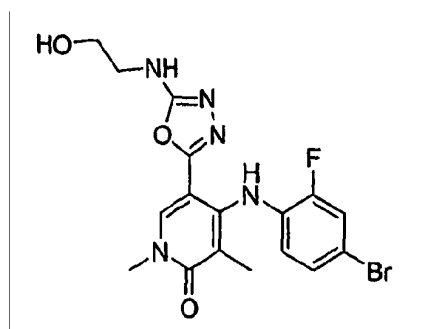


4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-piridin-2-ona

Foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (275 mg, 1,70 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxílico (728 mg, 1,62 mmol (material 82% puro)) em DMF (2 mL). Após 1 hora, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Algum do produto precipitou e foi recolhido por filtração. O filtrado foi diluído com HCl 1 N e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO_4) e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com éter dietílico para dar o produto desejado que foi combinado com o produto anteriormente obtido. O rendimento combinado de produto desejado limpo foi de 482 mg (75%); MS APCI (-) detectados m/z 393, 395 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Exemplo de Referência 137



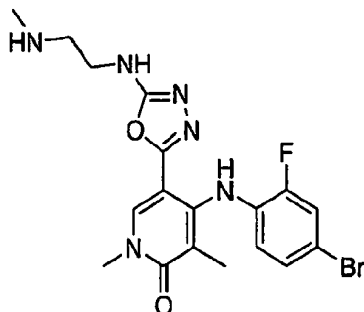
4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-[5-(2-hidroxietilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona

Foi adicionada etanolamina (0,037 mL, 0,61 mmol) a uma suspensão de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5-(5-

oxo-4,5-di-hidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-piridin-2-ona (81 mg, 0,20 mmol) em EtOH (2 mL). A mistura reaccional foi aquecida até 90 °C sob agitação durante 17 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna flash (5% MeOH em cloreto de metileno aumentando para 20% MeOH em passos de 5%) para dar o produto de adição intermediário desejado (58 mg, 62%). O intermediário (56 mg, 0,12 mmol) foi suspenso em cloreto de metileno:MeCN 2:1 (4,5 mL) e foram adicionados PPh₃ (98 mg, 0,37 mmol), Et₃N (0,14 mL, 1,0 mmol) e CCl₄ (0,036 mL, 0,37 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 55 °C sob agitação durante 30 minutos. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (acetato de etilo) deu o produto desejado limpo (24 mg, 45%); MS APCI (-) detectados *m/z* 436, 438 (M-, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,71 (t, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 1,79 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados, de um modo semelhante, utilizando a amina apropriada. Nalguns casos foi necessário um passo final corrente de desprotecção.

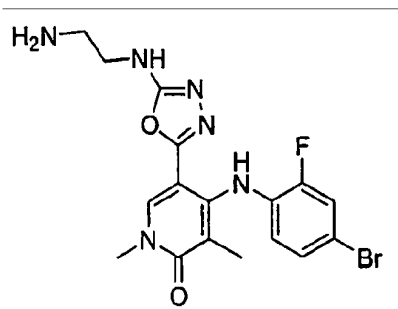
Exemplo de Referência 138



4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5-[5-(2-metilaminoetilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-piridin-2-ona

MS APCI (-) detectados m/z 449, 451 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Exemplo de Referência 139

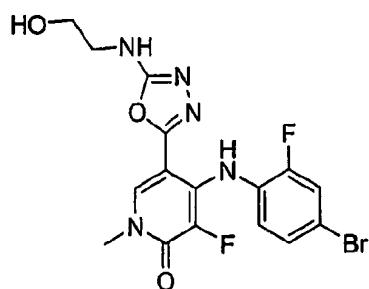


5-[5-(2-Amino-etilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (+) detectados m/z 437, 439 (M+, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,23 (dd,

1H), 6,71 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 1,80 (s, 3H).

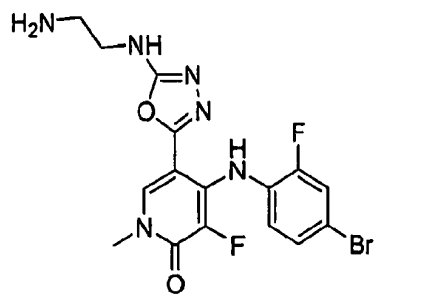
Exemplo de Referência 140



4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-5-[5-(2-hidroxietilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (+) detectados m/z 442, 444 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,08 (td, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,47 (t, 2H).

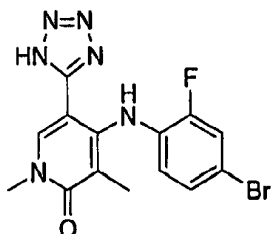
Exemplo de Referência 141



Cloridrato de 5-[5-(2-amino-etilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

MS APCI (+) detectados m/z 441, 443 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,95 (s 1, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (td, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,51 (q, 2H), 3,05 (q, 2H).

Exemplo de Referência 142



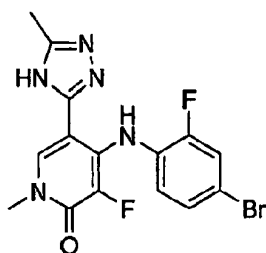
4-(4-Bromo-2-fluorofenilarmino)-1,3-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-piridin-2-ona

Passo A: Preparação de 3-{5-[4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-tetrazol-1-il}-propionitrilo: Foi adicionada PPh_3 (83 mg, 0,32 mmol) a uma suspensão, mantida sob agitação, de (2-cianoetil)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (51 mg, 0,12 mmol) em MeCN (1,5 mL). Foram adicionados, gota a gota, DIAD (0,065 mL, 0,31 mmol) e TMSN_3 (0,045 mL, 0,32). Após 22 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash deu o produto desejado limpo (33 mg, 61%).

Passo B: Preparação de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-piridin-2-ona: Foi adicionada DBU (0,030 mL, 0,21 mmol) a uma solução de 3-{5-[4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-tetrazol-1-il}-propionitrilo (30 mg, 0,069 mmol) em cloreto de

metileno (1,5 mL). Após 2 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com HCl 1 N. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO_4) e concentrados sob pressão reduzida. A trituração com éter dietílico deu o produto desejado limpo (20 mg, 77%); MS APCI (-) detectados m/z 377, 379 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Exemplo de Referência 143



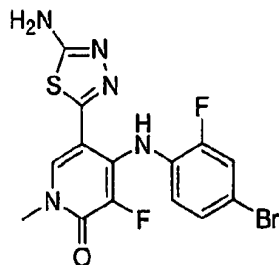
4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona

Passo A: Preparação de N'-(1-imino-etil)-hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foram adicionados sal de HCl de acetimidato de etilo (40 mg, 0,32 mmol) e Et_3N (0,049 mL, 0,35 mmol) a uma suspensão, mantida sob agitação, de hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,10 g, 0,27 mmol) em THF:DMF 2:1 (3 mL) a 0 °C. Após 1,5 horas a 0 °C e 17 horas à

temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida para água, neutralizada com HCl aquoso diluído e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados sob pressão reduzida. A trituração com cloreto de metileno deu o produto desejado.

Passo B: Preparação de 4-(4-bromo-2-fluorofenilaminol-3-fluoro-1-metil-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona: Foram adicionados PPh_3 (0,12 g, 0,45 mmol), Et_3N (0,17 mL, 1,21 mmol) e CCl_4 (0,044 mL, 0,45 mmol) a uma suspensão, mantida sob agitação, de N'-(1-imino-etil)-hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (0,073 g, 0,18 mmol) em cloreto de metileno (2 mL). A mistura reaccional foi agitada a 50 °C durante 2 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com água, seca (MgSO_4) e concentrada. A purificação por cromatografia em coluna flash (4% MeOH em cloreto de metileno) deu o produto desejado limpo (30 mg, 50%); MS APCI (-) detectados m/z 394, 396 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Exemplo de Referência 144

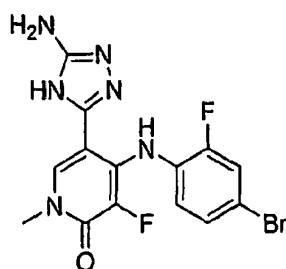


5-(5-Amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

Uma mistura de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (200 mg, 0,557 mmol), EDCI (214 mg, 1,11 mmol) e HOBt (151 mg, 1,11 mol) foi agitada em DMF (10 mL) durante 30 minutos. Foram adicionadas tio-semicarbazida (51 mg, 0,562 mmol) e Et₃N (0,116 mL, 1,5 mmol). Após 1 hora, a mistura reaccional foi diluída com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (5% a 10% MeOH em cloreto de metileno) deu 70 mg de produto de adição intermediário parcialmente puro. Foram adicionados PPh₃ (78 mg, 0,30 mmol), Et₃N (0,10 mL, 0,74 mmol) e CCl₄ (0,029 mL, 0,30 mmol) a uma suspensão, mantida sob agitação, do produto de adição intermediário (40 mg, 0,093 mmol) em cloreto de metileno:MeCN a 1:1 (4 mL). A mistura reaccional foi aquecida até 50 °C durante 5 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com água, seca (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (duas vezes) (4% MeOH em cloreto de metileno) deu o

produto desejado limpo (10 mg, 33%); MS APCI (+) detectados m/z 414, 416 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (td, 1H), 3,64 (s, 3H).

Exemplo de Referência 145

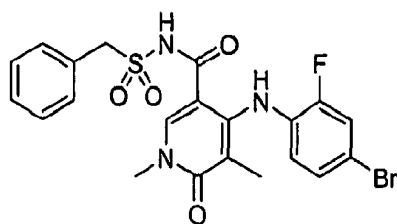


5-(5-Amino-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

Uma mistura de hidrazida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (100 mg, 0,268 mmol), HCl aquoso a 10% (0,19 mL) e cianamida (0,04 mL, 0,515 mmol) foi aquecida a refluxo durante 3 dias. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e lavada com água. Foi adicionada DMF (10 mL) à camada aquosa e foi extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados sob pressão reduzida para dar o produto de adição intermediário desejado (35 mg). Foram adicionados PPh_3 (76 mg, 0,29 mmol), Et_3N (0,10 mL, 0,74 mmol) e CCl_4 (0,028 mL, 0,29 mmol) a uma suspensão, mantida sob agitação, do produto de adição intermediário (30 mg, 0,072 mmol) em cloreto de metileno (2 mL). A mistura reaccional foi aquecida até 50 °C durante

5 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com água, seca (MgSO_4) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (4% MeOH em cloreto de metileno) seguida de trituração em cloreto de metileno deu o produto desejado limpo (1 mg, 4%); MS APCI (+) detectados m/z 397, 399 (M^+ , padrão de Br).

Exemplo de Referência 146

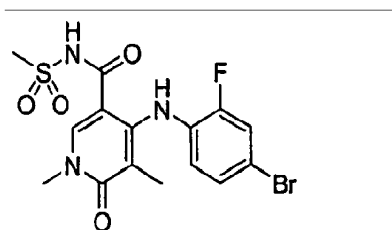


N-[4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carbonil]-C-fenil-metanossulfonamida

A N-[4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carbonil]-C-fenil-metanossulfonamida foi preparada de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico como se segue. A uma solução de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,040 mg, 0,113 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (0,074 mg, 0,456 mmol). Depois de agitar durante duas horas, foi adicionada α -toluenossulfonamida (0,079 mg, 0,461 mmol), seguida de DBU (0,070 mL, 0,459 mmol). Depois de agitar durante 16 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt e solução de HCl 1 N. A camada orgânica foi separada e lavada

com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada aquosa foi extraída com AcOEt (2x) e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (2% MeOH em cloreto de metileno) deu 0,039 g (68%) de produto desejado limpo; MS APCI (-) detectados *m/z* 506, 508 (M-, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,56 (t, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

Exemplo de Referência 147

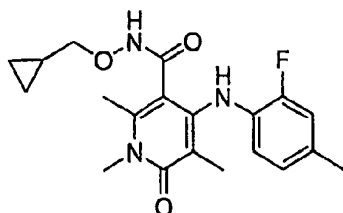


N-[4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carbonil]-metanossulfonamida

A N-[4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carbonil]-metanossulfonamida foi preparada de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico como se segue. A uma solução de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,041 mg, 0,115 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (0,039 mg, 0,241 mmol). Depois de agitar durante duas horas, foi adicionada metano-toluenossulfonamida (0,023 mg, 0,242 mmol), seguida de DBU (0,035 mL, 0,230 mmol). Depois de agitar 16 horas à temperatura

ambiente, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt e solução de HCl 1N. A camada orgânica foi separada e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada aquosa foi extraída com AcOEt (2x) e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (15% MeOH em cloreto de metileno) deu 0,028 g (57%) de produto desejado limpo; MS APCI (-) detectados *m/z* 430,432 (M-, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

Exemplo de Referência 148



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A: Preparação de éster etílico do ácido 4-hidroxi-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Uma mistura de éster dietílico do ácido 2-metil-3-oxo-pentanodióico (10,0 g, 46,3 mmol), 1,1-dietoxi-eteno (12,8 mL, 92,5 mmol) e metóxido de sódio (0,026 mg, 0,481 mmol) foi aquecida a 85 °C

durante nove horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada. Ao resíduo resultante foi adicionada metilamina (1,91 mL, 55,5 mmol, 40% H₂O). Depois de agitar à temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura reaccional foi diluída com éter dietílico e lavada com água. A fase aquosa foi acidificada até pH 1 com solução de HCl a 10% e extraída com AcOEt. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada. A trituração do resíduo resultante com éter dietílico e a cromatografia em coluna flash (3% MeOH em cloreto de metileno) deu 3,55 g (34%) de produto desejado.

Passo B: Preparação de éster etílico do ácido 4-cloro-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foi adicionado oxicloreto de fósforo (20,0 mL, 216 mmol) a éster etílico do ácido 4-hidroxi-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico e aquecido a 80 °C. Após duas horas, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi vertido para gelo e, cuidadosamente neutralizado com NaHCO₃ saturado e diluído com AcOEt. Depois de agitar durante 16 horas, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída repetidamente com AcOEt. O pH da camada aquosa foi ajustado a pH 11 com K₂CO₃ saturado e extraída com AcOEt (2x). Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida para dar 3,42 g (89%) de produto desejado limpo.

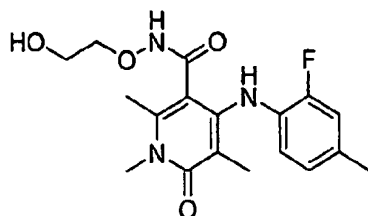
Passo C: Preparação de éster etílico do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foram adicionados 2-fluoro-4-metilfenilamina (0,259 g, 2,07 mmol), acetato de paládio (II) (0,046 g, 0,205

mmol), rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,192 g, 0,308 mmol) e carbonato de cézio (1,00 g, 3,08 mmol) a uma solução de éster etílico do ácido 4-cloro-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,50 g, 2,05 mmol) em tolueno (7 mL) num frasco selado. Depois de agitar 10 minutos, a mistura foi aquecida a 80 °C. Após 24 horas, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com AcOEt. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com AcOEt. O filtrado foi diluído com AcOEt e lavado com água. A camada aquosa foi re-extraída com AcOEt. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4) e concentradas. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/MeOH 20:1) deu 0,048 g (71%) de produto desejado.

Passo D: Preparação de ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Foi adicionada O-ciclopropilmetil-hidroxilamina (0,046 g, 0,527 mmol) a uma solução de éster etílico do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,070 g, 0,211 mmol) em THF (2 mL). A solução foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado, gota a gota, bis(trimetilsilil)amida de lítio (1,05 mL, solução 1 M em hexanos). A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 1 hora, a reacção foi desactivada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e partilhada entre AcOEt e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada aquosa foi re-extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/MeOH 30:1) deu 0,032 g (40%)

de produto desejado como um sólido amarelo; MS ESI (+) detectado m/z 374 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,91 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,47 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,86 (s, 3H) 0,99 (m, 1H) 0,48 (m, 2H) 0,18 (m, 2H). ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) -132,1 (s, 1F).

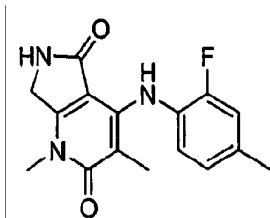
Exemplo de Referência 149



(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

A (2-hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi preparada como descrito no Exemplo 148 utilizando a hidroxilamina apropriada, seguida de desprotecção, utilizando métodos correntes da literatura. MS ESI (+) detectado m/z 364 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,91 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) 1,85 (s, 3H). ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) -127,8 (s, 1F).

Exemplo de Referência 150



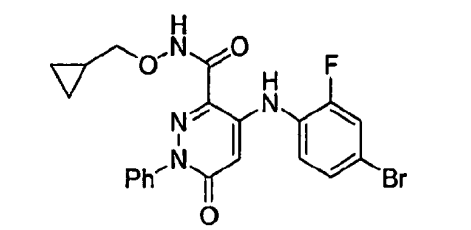
4-(2-Fluoro-4-metilfenilamino)-1,3-dimetil-6,7-di-hidro-1H-pirrólo[3,4-b]piridina-2,5-diona

Passo A: Preparação de éster etílico do ácido 2-bromometil-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster etílico do ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,2,5-trimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,150 g, 0,451 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (0,084 g, 0,474 mmol). Depois de agitar durante 30 minutos, a mistura reaccional foi diluída com AcOEt, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo amarelo. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno) deu 0,122 g (66%) de um resíduo amarelo.

Passo B: Preparação de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,3-dimetil-6,7-di-hidro-1H-pirrólo[3,4-b]piridina-2,5-diona: A uma solução de éster etílico do ácido 2-bromometil-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,016 g, 0,040 mmol) em MeOH (0,50 mL) foi adicionado amoníaco (0,006 mL, 0,040 mmol, solução 7 M em MeOH).

Depois de agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi aquecida a 40 °C durante 8 horas. O precipitado branco resultante foi filtrado para produzir o produto desejado limpo (0,005 g, 46%). MS ESI (+) detectado m/z 303 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (s 1, 1H), 8,04 (s 1, 1H), 6,81-6,94 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). ^{19}F (376 MHz, DMSO) -127,1 (s, 1F).

Exemplo de Referência 151



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico

Passo A: Preparação de éster dimetílico do ácido 3-oxo-2-(fenil-hidrazono)-pentanodióico: O éster dimetílico do ácido 3-oxo-2-(fenil-hidrazono)-pentanodióico foi preparado de éster dimetílico do ácido 3-oxo-pentanodióico (7,02 mL, 45,9 mmol) segundo o processo do Schober et al. (*J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 169) para dar 8,81 g (72%) do produto desejado.

Passo B: Preparação de éster metílico do ácido 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico: Uma mistura de éster dimetílico do ácido 3-oxo-2-(fenil-hidrazono)-pentanodióico (4,38 g, 15,7 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (15 mL) foi aquecida a refluxo. Após 20 horas, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida para dar 3,83 g (99%) do produto desejado.

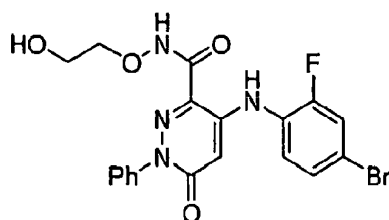
Passo C: Preparação de éster metílico do ácido 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico: Uma mistura de éster metílico do ácido 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico (3,83 g, 15,6 mmol) e oxicloreto de fósforo (50 mL) foi aquecida a 85 °C. Após 20 horas, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi desactivado com água. O precipitado foi filtrado e dissolvido em AcOEt, seco (MgSO₄) e concentrado sob pressão reduzida para produzir 3,44 g (84%) de produto desejado.

Passo D: Preparação de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico: A uma mistura de éster metílico do ácido 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico (0,250 g, 0,944 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (3,8 mL) foram adicionados 4-bromo-2-fluoroanilina (0,561 g, 3,78 mmol) e carbonato de cézio (0,615 mg, 1,89 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a refluxo. Após 1 hora, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi adicionada água e a mistura foi diluída com AcOEt. A camada aquosa foi separada, acidificada com solução de HCl a 10% e extraída com AcOEt. As camadas orgânicas

reunidas foram secas (MgSO_4) concentradas sob pressão reduzida e trituradas para dar 0,153 g (43%) do produto desejado.

Passo E. Preparação de ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico. A ciclopropilmetoxi-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico foi preparada de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico como descrito no Exemplo 2. MS APCI (-) detectados m/z 471, 473 (M-, padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$) δ 7,50 (m, 8H), 6,12 (s, 1H), 3,78 (d, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,59 (q, 2H), 0,32 (q, 2H).

Exemplo de Referência 152

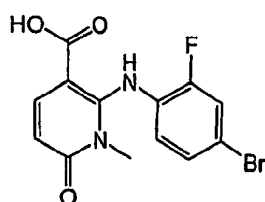


(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico

Preparada de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxílico como descrito no Exemplo 3. MS APCI (-) detectados m/z 461, 463 (M-, padrão de

Br); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (m, 8H), 6,09 (s, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,77 (t, 2H).

Exemplo 153



Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A. Preparação de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: O ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi preparado de ácido dicloronicotínico (3,00 g, 15,6 mmol, Aldrich) de acordo com o processo descrito no documento US3682932 (1972) para produzir 1,31 g (48%) do produto desejado.

Passo B. Preparação de éster metílico do ácido 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,644 g, 3,71 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado hidreto de lítio (95%, 0,078 g, 9,28 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante 40 minutos sob N_2 . Foi então adicionada iodeto de metilo (0,508 mL, 1,16 g, 8,16 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante mais 45 minutos. A mistura reaccional foi desactivada

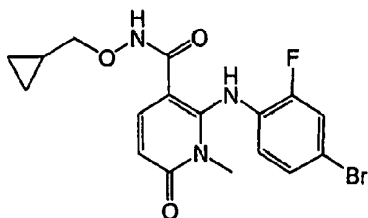
com HCl 2 M até o pH ser 6-7. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt e NaCl saturado e as camadas separadas. A camada aquosa foi retroextraída com AcOEt (1X). As camadas orgânicas reunidas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo em bruto. A análise por HPLC mostrou dois produtos numa proporção de 4:1 que foram separados por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/AcOEt, 15:1 até 10:1) para dar 0,466 g (62%) do produto desejado puro como um sólido cristalino branco. O produto minoritário também foi isolado como um sólido cristalino amarelo pálido e identificado como o regioisómero éster metílico do ácido 2-cloro-6-metoxi-nicotínico.

Passo C. Preparação de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de 4-bromo-2-fluorofenilamina (0,192 g, 1,01 mmol) em THF (5 mL), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sob N_2 , foi adicionada, gota a gota, bis(trimetilsilil)amida de lítio (1,50 mL, 1,50 mmol, solução 1 M em hexanos). A mistura reaccional foi agitada durante uma hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Foi então adicionado, gota a gota, éster metílico do ácido 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,202 g, 1,00 mmol) como uma solução em THF (5 mL) e a mistura reaccional foi agitada durante uma hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura reaccional foi desactivada pela adição de H_2O e o pH foi ajustado a pH 7 com NH_4Cl saturado e, em seguida, diluída com AcOEt. A camada orgânica foi separada e lavada com NaCl saturado, seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/AcOEt, 15:1) deu 0,232 g (65%) do produto desejado puro como um sólido cristalino branco.

Passo D. Preparação de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico em MeOH (1,5 mL) foi adicionado NaOH 1 M (800 uL, 0,902 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 60 °C durante 4 horas e, em seguida, à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com H₂O, acidificada com HCl 2 M até o pH ser de 1-2 e, em seguida, diluída com AcOEt. A camada orgânica foi separada e lavada com NaCl saturado, seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir 0,053 g (97%) de produto desejado como um sólido laranja pálido. MS ESI (+) detectados *m/z* 341, 343 (M⁺, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,19 (s, 3H).

Nos exemplos anteriores pode ser utilizada uma variedade de anilinas em vez de 4-bromo-2-fluorofenilamina no Passo C do Exemplo 153.

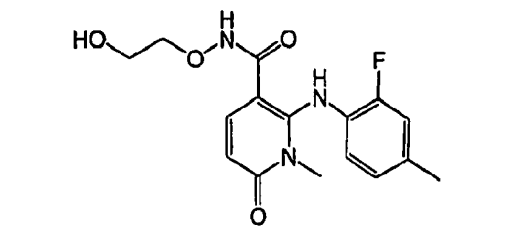
Exemplo 154



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Uma mistura de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,022 g, 0,064 mmol), EDCI (0,019 g, 0,097 mmol) e HOBt (0,019 g, 0,097 mmol) em DMA (1 mL) foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente sob N₂. Foi adicionada O-ciclopropilmetil-hidroxilamina (0,017 g, 0,19 mmol) seguida de Et₃N (0,022 mL, 0,016 g, 0,16 mmol). Depois da mistura reaccional ter sido agitada durante 16 horas à temperatura ambiente, foi diluída com AcOEt e lavada com solução saturada de NH₄Cl, solução saturada de NaHCO₃ e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/metanol, 20:1) deu 0,015 g (57%) de produto desejado puro como um sólido amarelo. MS APCI (-) detectados *m/z* 410, 411 (M⁻, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,4 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,22 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,18 (m, 2H).

Exemplo 155



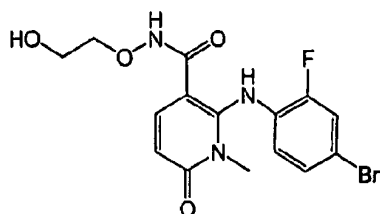
(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (2-viniloxietoxi)-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster metílico do ácido 2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,050 g, 0,17 mmol) em THF (1,5 mL) sob N₂ foi adicionada O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,044 g, 0,43 mmol). A solução foi arrefecida até 0 °C e foi adicionada, gota a gota, bis(trimetilsilil)amida de lítio (0,86 mL, 0,86 mmol, solução 1 M em hexanos). A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 40 minutos, a mistura reaccional foi desactivada pela adição de NaHCO₃ e partilhada entre AcOEt e NaCl saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi re-extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/metanol, 20:1) deu 0,048 g (77%) de produto desejado puro como um sólido espumoso esbranquiçado.

Passo B. Preparação de (2-hidroxietoxi)-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de (2-viniloxietoxi)-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,048 g, 0,13 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado HCl aquoso 2 M (0,332 mL, 0,664 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. O pH da mistura reaccional foi ajustado com NaOH 1 M até 7. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt e H₂O. A camada orgânica foi separada e lavada com NaCl saturado, seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir 0,044 g (100%) de produto desejado puro como um sólido espumoso amarelo pálido. MS ESI (+detectado *m/z* 336 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,3 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,96-6,87 (m, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,93 (s 1, 1H), 3,75 (s 1, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Qualquer das hidroxilaminas utilizadas nos exemplos anteriores pode ser condensada como descrito no Exemplo 154 ou Exemplo 155. Nalguns casos, pode ser necessário um passo de desprotecção final. Estas desprotecções podem ser realizadas por métodos correntes da literatura. O Exemplo 155 é um exemplo desse tipo em que é necessário um passo final de desprotecção.

Exemplo 156



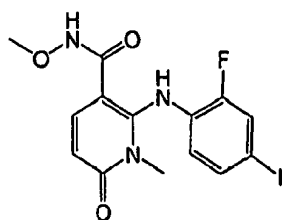
(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (2-viniloxietoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,020 g, 0,059 mmol) foi condensado como anteriormente descrito no Exemplo 154 utilizando O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina para produzir 0,015 g (60%) de produto desejado puro como um sólido amarelo.

Passo B. Preparação de (2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A (2-viniloxietoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,015 g, 0,0355 mmol) foi desprotegido como anteriormente descrito no Passo B do Exemplo 155 para produzir 0,010 g (70%) de produto desejado puro como um sólido amarelo escuro. MS ESI (+) detectados m/z 400, 402 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,47 (d,

1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,04 (s 1, 2H), 3,75 (s 1, 2H) 3,24 (s, 3H).

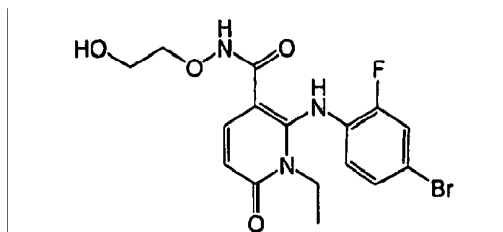
Exemplo 157



Metoxi-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

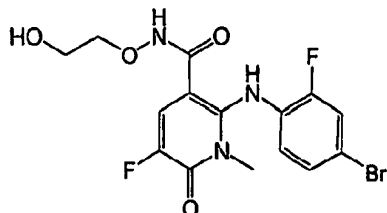
Éster metílico do ácido 2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi condensado como anteriormente descrito no Exemplo 155, utilizando O-metil-hidroxilamina. MS ESI (+) detectado m/z 418 (M+1).

Exemplo 158



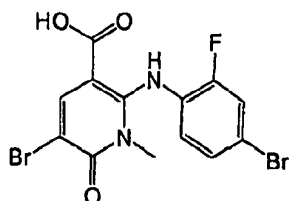
(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

O ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi convertido no éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico seguindo os processos descritos nos Passos B-C do Exemplo 153, utilizando iodeto de etilo no Passo B do Exemplo 153. O éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico foi então condensado como descrito no Exemplo 155 para produzir o produto desejado como um sólido castanho-amarelado. MS APCI (+) detectados m/z 414, 416 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,21 (t, 3H).

CC1=C(C(=O)N(C1C(=O)C=C(F)C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(=O)OCCO)C3=CC=C(C=C3)F)C)C(=O)OCCO

186

Exemplo 160

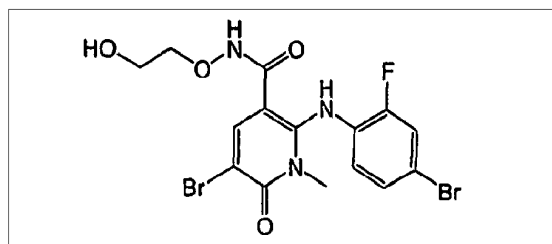


Ácido 5-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

Passo A. Preparação de éster metílico do ácido 5-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,390 g, 1,34 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (0,263, 1,48 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 25 minutos e, em seguida, desactivada com bissulfito de sódio saturado. A mistura reaccional foi diluída com H₂O e partilhada entre AcOEt/éter dietílico e NaCl saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi re-extraída com AcOEt (1X). As camadas orgânicas reunidas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna flash (cloreto de metileno/AcOEt, 15:1) deu 0,424 g (85%) de produto desejado puro como um sólido espumoso cor de alfavema.

Passo B. Preparação de ácido 5-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma suspensão de éster metílico do ácido 5-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,030 g, 0,069 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado NaOH 1 M (0,346 mL, 0,346 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 60 °C durante 12 horas. A mistura reaccional foi diluída com H₂O e o pH foi ajustado com HCl 1 M até 1-2. Precipitaram sólidos da solução, que foram recolhidos, lavados com H₂O e secos sob vácuo para produzir 0,021 g (72%) de produto desejado puro como um sólido amarelo pálido. MS ESI (+) detectados *m/z* 421, 423 (M⁺, padrão de Br); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,3 (s 1, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,18 (s, 3H).

Exemplo 161

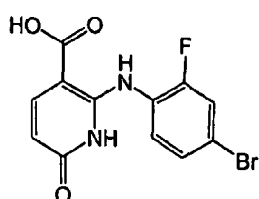


(2-Hidroxietoxi)-amida do ácido 5-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

O ácido 5-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,018 g, 0,043 mmol) foi convertido no produto desejado seguindo os processos descritos no Exemplo 156 para produzir 0,009 g (45%) de produto desejado

puro como um sólido amarelo escuro. MS ESI (+) detectados m/z 480, 482 (M^+ , padrão de Br); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

Exemplo 162



Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

Passo A. Preparação de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-nicotínico: A uma solução de 4-bromo-2-fluorofenilamina (10,4 g, 54,7 mmol) em THF (25 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sob N_2 foi adicionada, gota a gota, bis(trimetilsilil)amida de lítio (83,3 mL, 83,3 mmol, solução 1 M em hexanos) ao longo de 15 minutos. A mistura reaccional foi agitada durante uma hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Foi então adicionado ácido 2,6-dicloro-nicotínico (5,00 g, 26,0 mmol) gota a gota como uma solução em THF (15 mL) e a mistura reaccional foi deixada aquecer de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ até à temperatura ambiente e deixada agitar durante 16 horas. A mistura reaccional foi desactivada pela adição de H_2O e o pH foi ajustado a 0-2 com HCl 6 N e, em seguida, diluída com AcOEt. A camada orgânica foi separada e lavada com H_2O , NaCl saturado, seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O produto em

bruto foi triturado várias vezes com acetato de etilo e o sólido resultante foi recolhido, lavado com diclorometano e seco sob vácuo para produzir 7,50 g (83%) de produto desejado puro como um sólido rosa escuro.

Passo B. Preparação de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloronicotínico: A uma suspensão de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-nicotínico (5,00 g, 14,5 mmol) em metanol/benzeno (1:1, 100 mL) sob N₂ foi adicionado, gota a gota, (trimetilsilil)diazometano (solução 2,0 M em hexanos) até parar a formação de bolhas provocada pela libertação gasosa. Precipitaram sólidos da solução. A reacção foi deixada agitar durante 1 hora. O excesso de (trimetilsilil)diazometano foi desactivado pela adição gota a gota de ácido acético glacial. Os sólidos precipitados foram filtrados e lavados com metanol. O filtrado foi concentrado até um volume mais pequeno e precipitaram mais sólidos da solução que foram filtrados e lavados com metanol. Os sólidos foram combinados e secos sob vácuo para produzir 4,82 g (93%) de produto desejado puro como um sólido rosa escuro.

Passo C. Preparação de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxi-nicotínico: A uma mistura de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloronicotínico (2,00 g, 5,56 mmol) e metóxido de sódio (0,791 g, 13,9 mmol) foi adicionado MeOH (50 mL) para dar uma pasta que foi agitada a 60-65 °C durante 16 horas sob N₂. Foi adicionado mais metóxido de sódio (0,791 g, 13,9 mmol) e a mistura reaccional foi deixada agitar mais 3 dias a 60-65 °C. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e

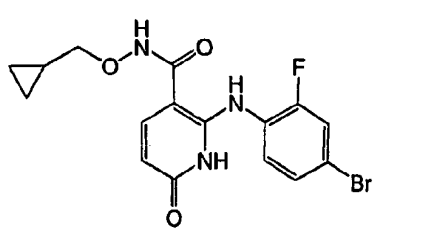
foi adicionado, gota a gota, ácido acético glacial até o pH ser de 7. A suspensão resultante foi filtrada e lavada com H₂O para produzir um sólido rosa que foi recolhido e seco sob vácuo para produzir 1,74 g (88%) de produto desejado puro.

Passo D. Preparação de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxinicotínico (1,00 g, 2,82 mmol) num balão selado foi adicionado ácido acético glacial (10 mL) e HBr (10 mL, 48% em massa em H₂O). A mistura reaccional foi agitada a 90-95 °C durante 2 horas e, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com H₂O, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi triturado duas vezes com diclorometano/metanol e o sólido resultante foi recolhido e seco sob vácuo para produzir 0,756 g (79%) de produto desejado puro como um sólido branco.

Passo E. Preparação de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma suspensão de éster metílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,050 g, 0,147 mmol) em metanol (1,5 mL) foi adicionado NaOH 1 M (1,47 mL, 1,47 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 75-80 °C durante 2 dias. A mistura reaccional foi diluída com H₂O e o pH foi ajustado com HCl 1 M até 1-2. A mistura reaccional foi diluída com AcOEt e lavada com NaCl saturado, seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi triturado com éter dietílico/diclorometano e o sólido resultante foi recolhido e seco sob vácuo para produzir 0,033 g (69%) de

produto desejado puro como um sólido amarelo. MS ESI (+) detectados m/z 327, 329 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,1 (s 1, 1H), 11,5 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,77 (s 1, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 1H) 6,16 (m, 1H).

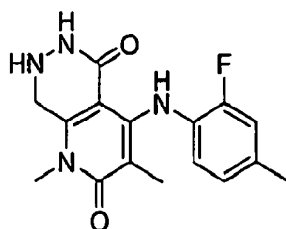
Exemplo 163



Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

O ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,025 g, 0,076 mmol) foi convertido no produto desejado de acordo com o processo descrito no Exemplo 154 para produzir 0,023 g (76%) de produto desejado puro como um sólido amarelo pálido. MS ESI (+) detectados m/z 396, 398 (M^+ , padrão de Br); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 11,2 (s, 1H), 9,74 (s 1, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,13 (d, 1H) 3,70 (d, 2H) 1,10 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,27 (m, 2H).

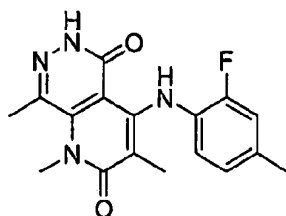
Exemplo de Referência 164



4-(2-Fluoro-4-metilfenilamino)-1,3-dimetil-7,8-di-hidro-1H,6H-pirido[2,3-d]piridazina-2,5-diona

A uma solução de éster etílico do ácido 2-bromometil-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (1 equivalente) em MeOH é adicionada hidrazina (1,10 equivalentes). Depois de agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional é aquecida a 40 °C durante 8 horas. A mistura reaccional é diluída com AcOEt e lavada com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o material em bruto que é purificado por trituração ou cromatografia em coluna flash para proporcionar o produto desejado consoante necessário.

Exemplo de Referência 165



4-(2-Fluoro-4-metilfenilamino)-1,3,8-trimetil-1H,6H-pirido[2,3-d]piridazina-2,5-diona

Passo A: Preparação de éster etílico do ácido 2-bromo-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster etílico do ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,00 equivalente) em DMF é adicionada NBS (1,20 equivalentes) à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 16 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional é diluída com AcOEt e lavada com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o material em bruto que é purificado por trituração ou cromatografia em coluna flash para proporcionar o produto desejado consoante necessário.

Passo B: Preparação de éster etílico do ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-2-trimetilsilaniletinil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma mistura de éster etílico do ácido 2-bromo-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,00 equivalente), trimetilsililacetileno (1,20 equivalentes) e iPr_2NH (2,00 equivalentes) em THF é adicionado CuI (0,10 equivalentes) seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,10 equivalentes).

Depois de agitar a mistura reaccional a refluxo durante 16 horas, esta é arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com solução saturada de NH_4Cl e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O produto desejado é obtido por cromatografia em coluna flash consoante necessário.

Passo C: Preparação de éster etílico do ácido 2-acetil-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: Uma mistura de éster etílico do ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-2-trimetilsilaniletinil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,00 equivalente), HgSO_4 (1,00 equivalente) e H_2SO_4

(2,00 equivalentes) em acetona:água ~6:1 é aquecida a refluxo

durante 3 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com uma mistura de THF e acetato de etilo e lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica é seca (MgSO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O produto desejado é obtido por cromatografia em coluna flash consoante necessário.

Passo D: Preparação de ácido 2-acetil-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de éster etílico do ácido 2-acetil-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,00 equivalente) em THF:água (4:1)

é adicionada solução aquosa de LiOH 1 M (2,05 equivalentes).

Após 30 minutos, a mistura reaccional é acidificada até pH ~1

com solução de HCl 1 N e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida para dar o produto desejado que é utilizado directamente sem mais purificação.

Passo E: Preparação de 4-cloro-1,3,8-trimetil-1H,6H-pirido[2,3-d]piridazina-2,5-diona: A uma solução de ácido 2-acetil-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico (1 equivalente) e mono-hidrato de hidrazina (3,30 equivalentes) em THF é adicionado HCl 1 N (0,80 equivalentes). Após 16 horas, a mistura reaccional é diluída com acetato de etilo, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto desejado purificado por trituração ou cromatografia em coluna flash para proporcionar o produto desejado consoante necessário.

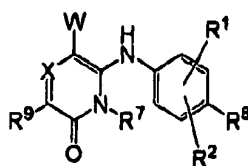
Passo F: Preparação de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-1,3,8-trimetil-1H,6H-pirido[2,3-d]piridazina-2,5-diona: São adicionados 2-fluoro-4-metilfenilamina (1,10 equivalentes), acetato de paládio (II) (0,10 equivalentes), rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,15 equivalentes) e carbonato de cézio (1,50 equivalentes) a uma solução de 4-cloro-1,3,8-trimetil-1H,6H-pirido[2,3-d]piridazina-2,5-diona

(1,00 equivalente) em tolueno num frasco selado. Depois de agitar 10 minutos, a mistura é aquecida a 80 °C. Após 24 horas, a mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com AcOEt. O precipitado resultante é filtrado e lavado com AcOEt. O filtrado é diluído com AcOEt e lavado com água. A camada aquosa é re-extraída com AcOEt. As camadas orgânicas reunidas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4) e concentradas. A purificação por cromatografia em coluna flash dá o produto desejado.

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composto incluindo enantiómeros resolvidos, diastereómeros e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, tendo o referido composto a fórmula:



em que

X é N ou CR¹⁰;

R¹, R², R⁸, R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(OR³), -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴; alquilo C₁-C₁₀, alcenilo C₂-C₁₀, alcinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo ou -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está

opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, e em que os referidos anéis de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo podem estar ainda substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, NR^3R^4 e OR^3 ;

R^7 é hidrogénio, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$,

alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo, e em que os referidos anéis de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo podem estar ainda substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 e OR^3 ;

R^3 é hidrogénio, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato ou um resíduo de aminoácido, em que qualquer das referidas partes de alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo,

ou R^3 e R^4 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico

de 4 a 10 membros, em que qualquer dos referidos anéis carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^4 e R^5 são independentemente hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que o referido alquilo ou qualquer dos referidos anéis carbocíclico, heteroarilo e heterocíclico está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^6 é trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, em que qualquer das referidas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo está opcionalmente substituída com um ou mais grupos independentemente seleccionados de oxo (na

condição de que não esteja substituído num arilo ou heteroarilo), halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , arilo e arilalquilo, e R^{14} é alquilo C_1-C_{10} , alcenilo C_1-C_{10} , arilo e arilalquilo;

ou quaisquer dois de R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} em conjunto com o átomo ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico, heteroarilo ou heterocíclico de 4 a 10 membros, em que qualquer dos referidos alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo anéis carbocíclicos, anéis de heteroarilo ou anéis heterocíclicos está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo e heterociclilalquilo;

W é heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ ou CR^3OR^3 , em que qualquer dos referidos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$

e CR^3OR^3 está opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, azido, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo e heterocicloalquilo, em que qualquer dos referidos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo e heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1 ou mais grupos independentemente seleccionados de $-\text{NR}^3\text{R}^4$ e $-\text{OR}^3$;

na condição de que quando X é CH, W não pode ser C(O)arilo ou C(O)heteroarilo, e ainda na condição de que quando X é CH, W é C(O)OR³ e R⁹ é F, R⁷ não pode ser H;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

j é 0, 1 ou 2.

2. Composto da reivindicação 1, em que X é CR^{10} , e R^{10} é hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometilo ou etilo.
3. Composto da reivindicação 2, em que R^9 é hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo.
4. Composto da reivindicação 3, em que W é seleccionado de heteroarilo, C(O)OR^3 , $\text{C(O)NR}^3\text{R}^4$, $\text{C(O)NR}^4\text{OR}^3$ e $\text{C(O)NR}^4\text{S(O)}_2\text{R}^3$, em que qualquer dos referidos heteroarilo, C(O)OR^3 , $\text{C(O)NR}^3\text{R}^4$, $\text{C(O)NR}^4\text{OR}^3$ ou $\text{C(O)NR}^4\text{S(O)}_2\text{R}^3$ está opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo,

difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ e heterocicloalquilo C₃-C₆, em que qualquer dos referidos alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo ou heterocicloalquilo pode estar ainda opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de NR³R⁴ e OR³.

5. Composto da reivindicação 3, em que W é seleccionado de C(O)OR³; C(O)NHR³ e C(O)NHOR³, em que qualquer dos referidos C(O)OR³, C(O)NHR³ e C(O)NHOR³ está opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ e heterocicloalquilo C₃-C₆, em que qualquer dos referidos alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo ou heterocicloalquilo pode estar ainda opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de NR³R⁴ e OR³; e

R³ é seleccionado de hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ e heterocicloalquilo C₃-C₆, em que qualquer dos referidos alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo ou heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de NR³R⁴ e OR³

6. Composto da reivindicação 4, em que R^7 é alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 ou alcinilo C_2-C_4 , em que os referidos alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 e alcinilo C_2-C_4 podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo, em que os referidos anéis cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 e OR^3 .
7. Composto da reivindicação 5, em que R^7 é alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 ou alcinilo C_2-C_4 , em que os referidos alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 e alcinilo C_2-C_4 podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo, em que os referidos anéis cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 ,

alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ e OR³.

8. Composto da reivindicação 6 ou reivindicação 7, em que R⁸ é halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etilo, etoxilo ou SR¹¹.
9. Composto da reivindicação 8, em que R¹ e R² são independentemente hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo.
10. Composto da reivindicação 6, em que R¹ é halogéneo ou metilo, R² é hidrogénio e R⁸ é hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou SR¹¹.
11. Composto da reivindicação 7, em que R¹ é halogéneo ou metilo, R² é hidrogénio e R⁸ é hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou SR¹¹.
12. Composto da reivindicação 10, em que R¹ é halogéneo, R⁸ é halogéneo, R⁹ é alquilo ou halogéneo e R² está localizado na posição adjacente ao grupo -NH- e em que R² é hidrogénio.
13. Composto da reivindicação 11, em que R¹ é halogéneo, R⁸ é halogéneo, R⁹ é alquilo ou halogéneo e R² está localizado na posição adjacente ao grupo -NH- e em que R² é hidrogénio.

14. Composto da reivindicação 1, em que X é N.
15. Composto da reivindicação 14, em que R^9 é hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo.
16. Composto da reivindicação 15, em que W é seleccionado de $C(O)OR^3$, $C(O)NHR^3$ e $C(O)NHOR^3$, em que qualquer dos referidos $C(O)OR^3$, $C(O)NHR^3$ e $C(O)NHOR^3$ está opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 e heterocicloalquilo C_3-C_6 , em que qualquer dos referidos alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo ou heterocicloalquilo pode estar ainda opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de NR^3R^4 e OR^3 ; e

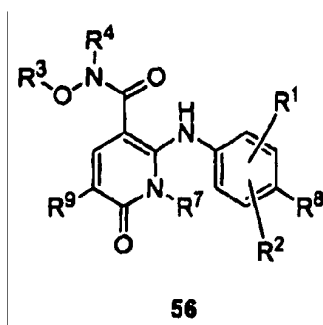
R^3 é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 e heterocicloalquilo C_3-C_6 , em que qualquer dos referidos alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 , alcinilo C_2-C_4 , cicloalquilo ou heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de NR^3R^4 e OR^3 .

17. Composto da reivindicação 16, em que R^7 é alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 ou alcinilo C_2-C_4 , em que os referidos alquilo C_1-C_4 , alcenilo C_2-C_4 e alcinilo C_2-C_4 podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais grupos

seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo, em que os referidos anéis cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alcenilo C₂-C₄, alcinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ e OR³.

18. Composto da reivindicação 17, em que R⁸ é halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etilo, etoxilo ou SR¹¹.
19. Composto da reivindicação 18, em que R¹ e R² são independentemente hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo.
20. Composto da reivindicação 19, em que R¹ é halogéneo ou metilo, R² é hidrogénio e R⁸ é hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou SR¹¹.
21. Composto da reivindicação 20, em que R¹ é halogéneo, R⁸ é halogéneo, R⁹ é alquilo ou halogéneo e R² está localizado na posição adjacente ao grupo -NH e em que R² é hidrogénio.

22. Composição compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações 1, 5, 7, 13 e 17 e um veículo farmacêuticamente aceitável.
23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5, 7, 13 e 17, para ser utilizado como um medicamento.
24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5, 7, 13 e 17, para ser utilizado como um medicamento para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo ou um estado inflamatório.
25. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5, 7, 13 e 17 no fabrico de um medicamento para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo ou um estado inflamatório.
26. Método de preparação de um composto de fórmula 56



em que

R^1 , R^2 e R^9 são independentemente hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo;

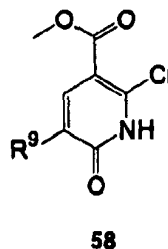
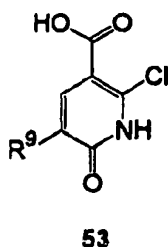
R⁴ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₆;

R³ é alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo, em que o referido alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

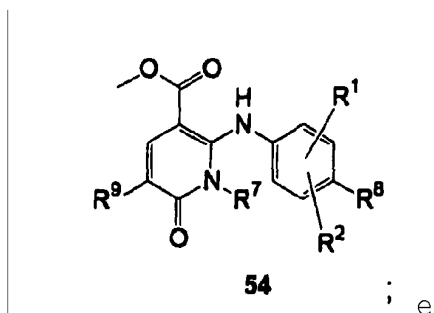
R⁷ é alquilo; e

R⁸ é halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR¹, etilo ou etoxilo, compreendendo o referido método:

(a) fazer reagir um composto de fórmula 53 ou 58

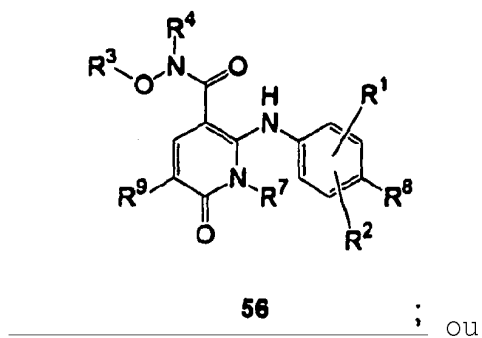


com um halogeneto de alquila e base, seguido por fazer reagir com um derivado de anilina para proporcionar um composto de fórmula 54

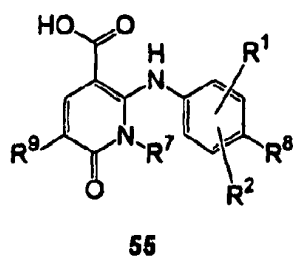


(b)

(i) fazer reagir um composto de fórmula 54 com uma hidroxilamina para proporcionar um composto de fórmula 56

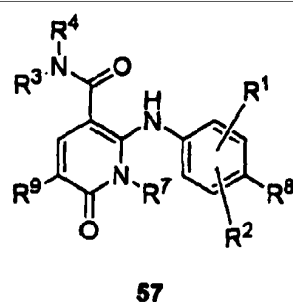


(ii) fazer reagir um composto de fórmula 54 com base aquosa para proporcionar um composto de fórmula 55



seguido por fazer reagir um composto de fórmula 55 com uma hidroxilamina na presença de um agente de condensação para proporcionar um composto de fórmula 56.

27. Método de preparação de um composto de fórmula 57



em que

R^1 , R^2 e R^9 são independentemente hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo;

R^4 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^3 é alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo, em que o referido alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo pode estar

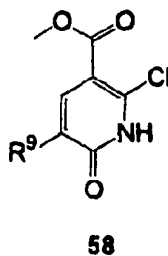
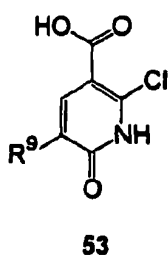
opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

R^7 é alquilo; e

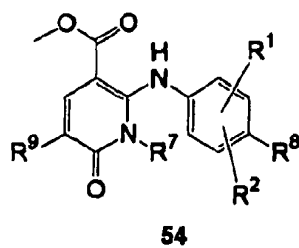
R^8 é halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo ou etoxilo;

compreendendo o referido método:

(a) fazer reagir um composto de fórmula 53 ou 58

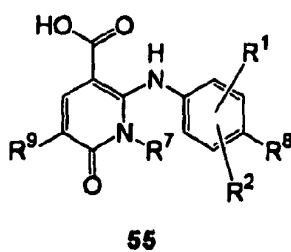


com um halogeneto de alquilo e base, seguido por fazer reagir com um derivado de anilina para proporcionar um composto de fórmula 54



;

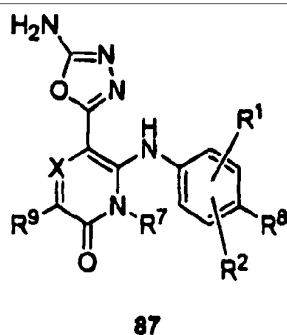
(b) fazer reagir um composto de fórmula 54 com base aquosa para proporcionar um composto de fórmula 55



; e

(c) fazer reagir um composto de fórmula 55 com uma amina na presença de um agente de condensação para proporcionar um composto de fórmula 57.

28. Método de preparação de um composto de fórmula 87



em que

X é CH ou N;

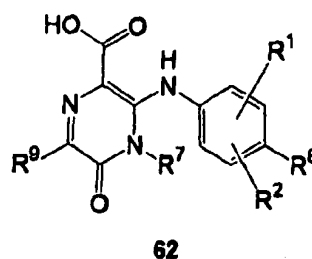
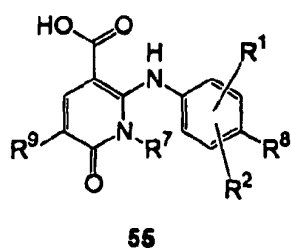
R¹, R² e R⁹ são independentemente hidrogénio, halogéneo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ou etilo;

R⁷ é alquilo; e

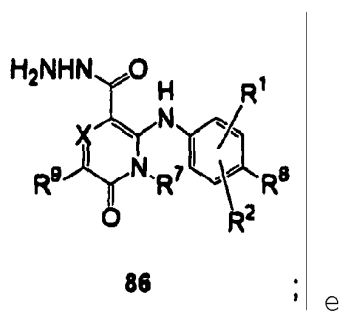
R⁸ é halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR¹, etilo ou etoxilo;

compreendendo o referido método:

(a) fazer reagir um composto de fórmula 55 ou 62



com hidrazina na presença de um agente de condensação para proporcionar um composto de fórmula 86



(b) fazer reagir um composto de fórmula 86 com brometo de cianogénio para proporcionar um composto de fórmula 87.

29. Composto seleccionado de

Ciclopropilmetoxi-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida do ácido 2-(4-Bbromo-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-fluoro-1-metil-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida do ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-1-etil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico,

Metoxi-amida do ácido 2-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2011

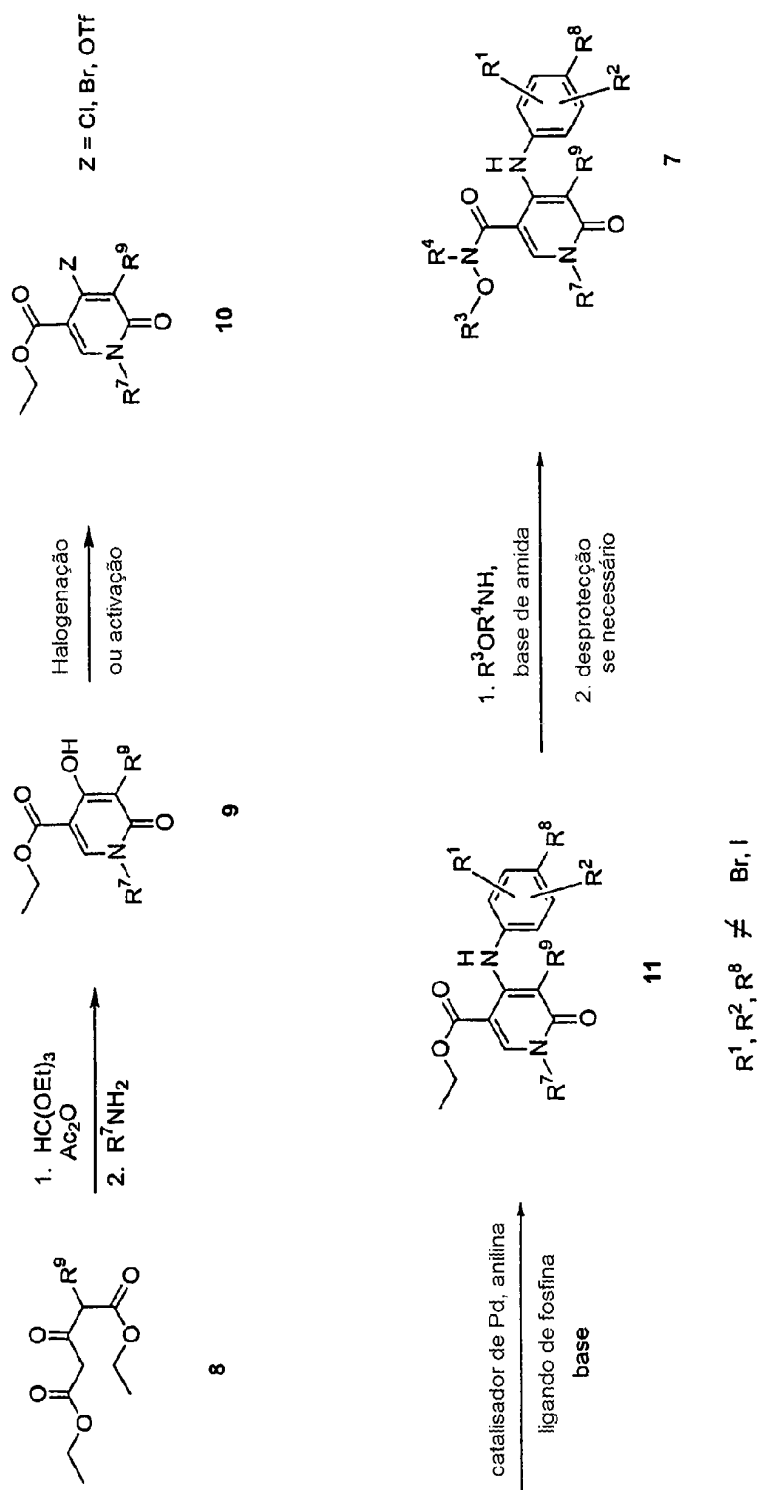


FIG. 2

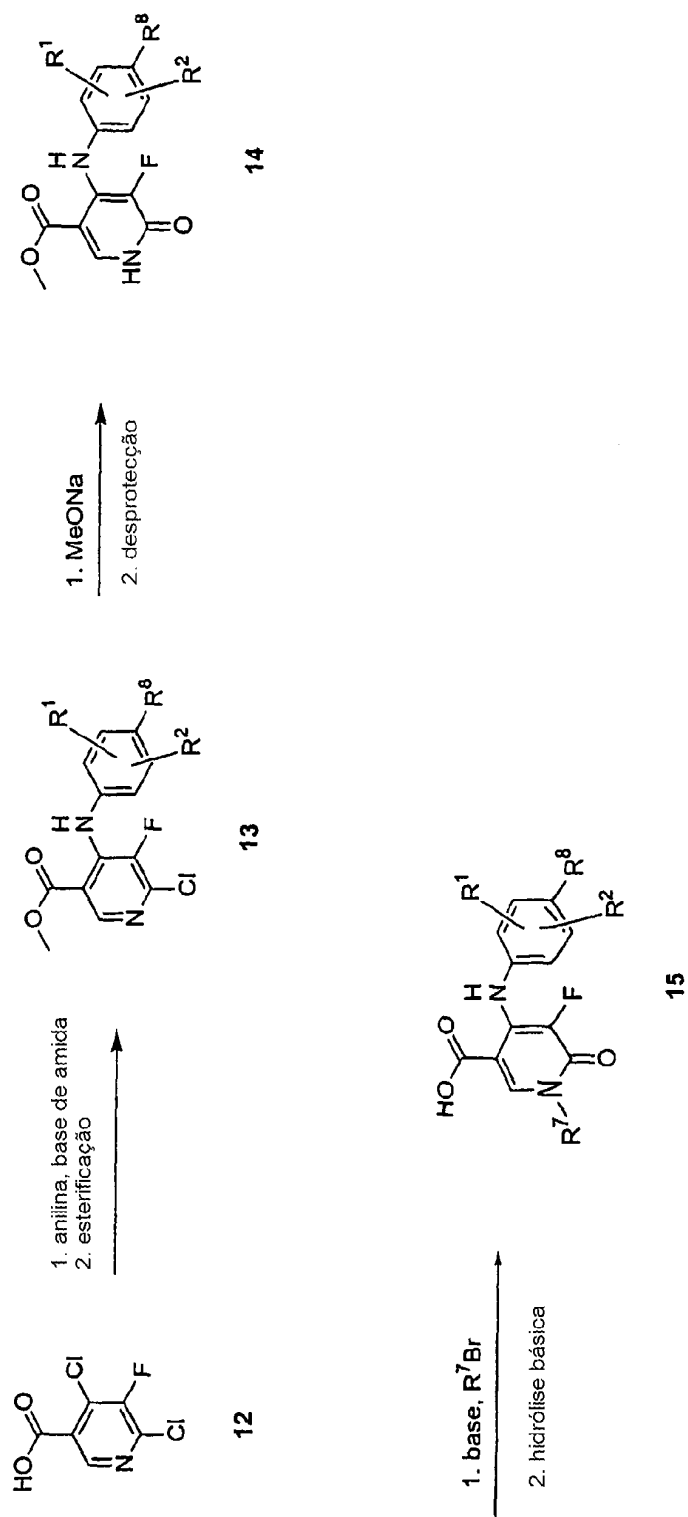
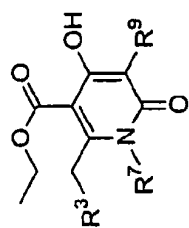
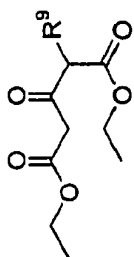


FIG. 3



16



8

FIG. 4

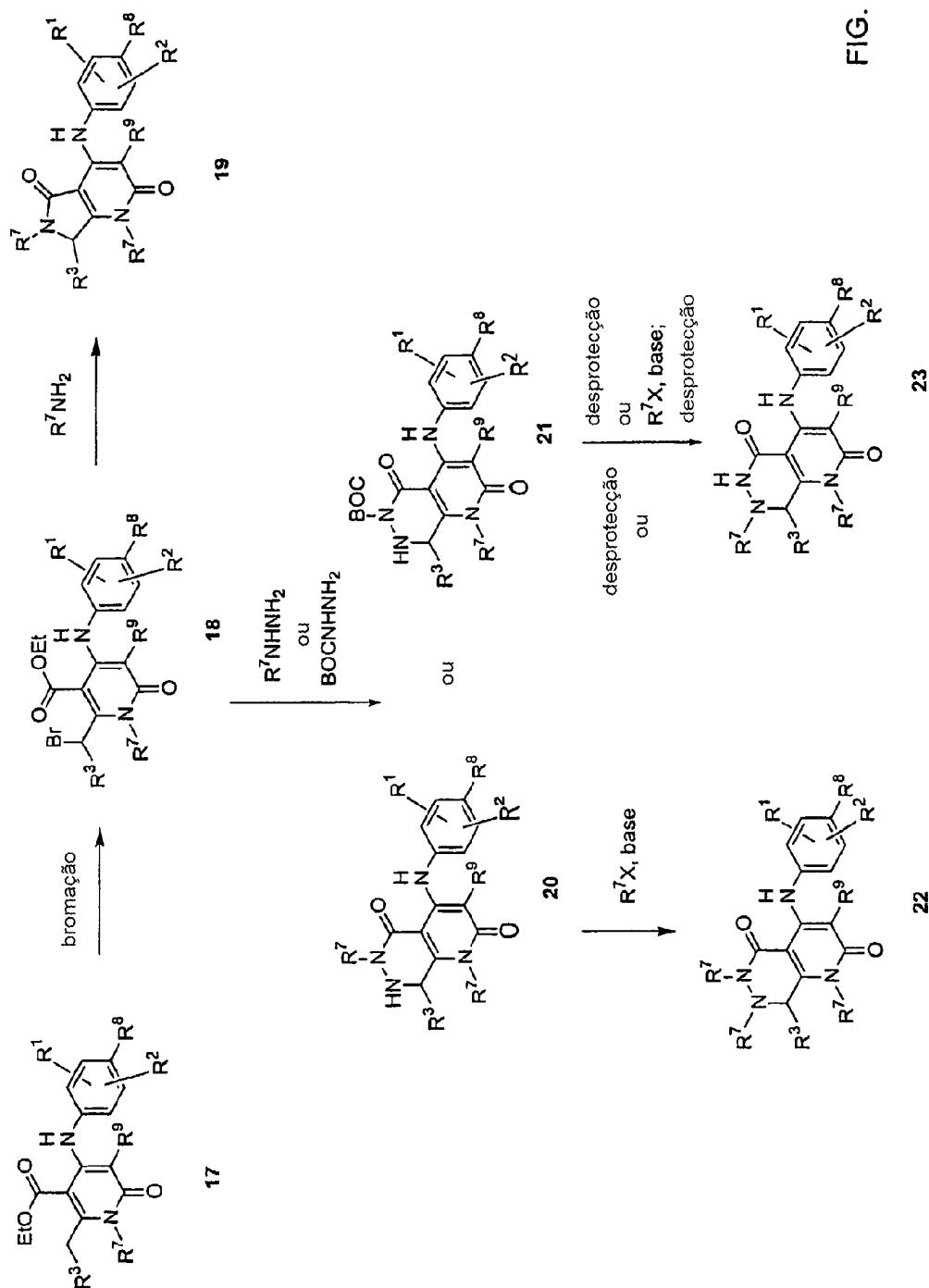


FIG. 5

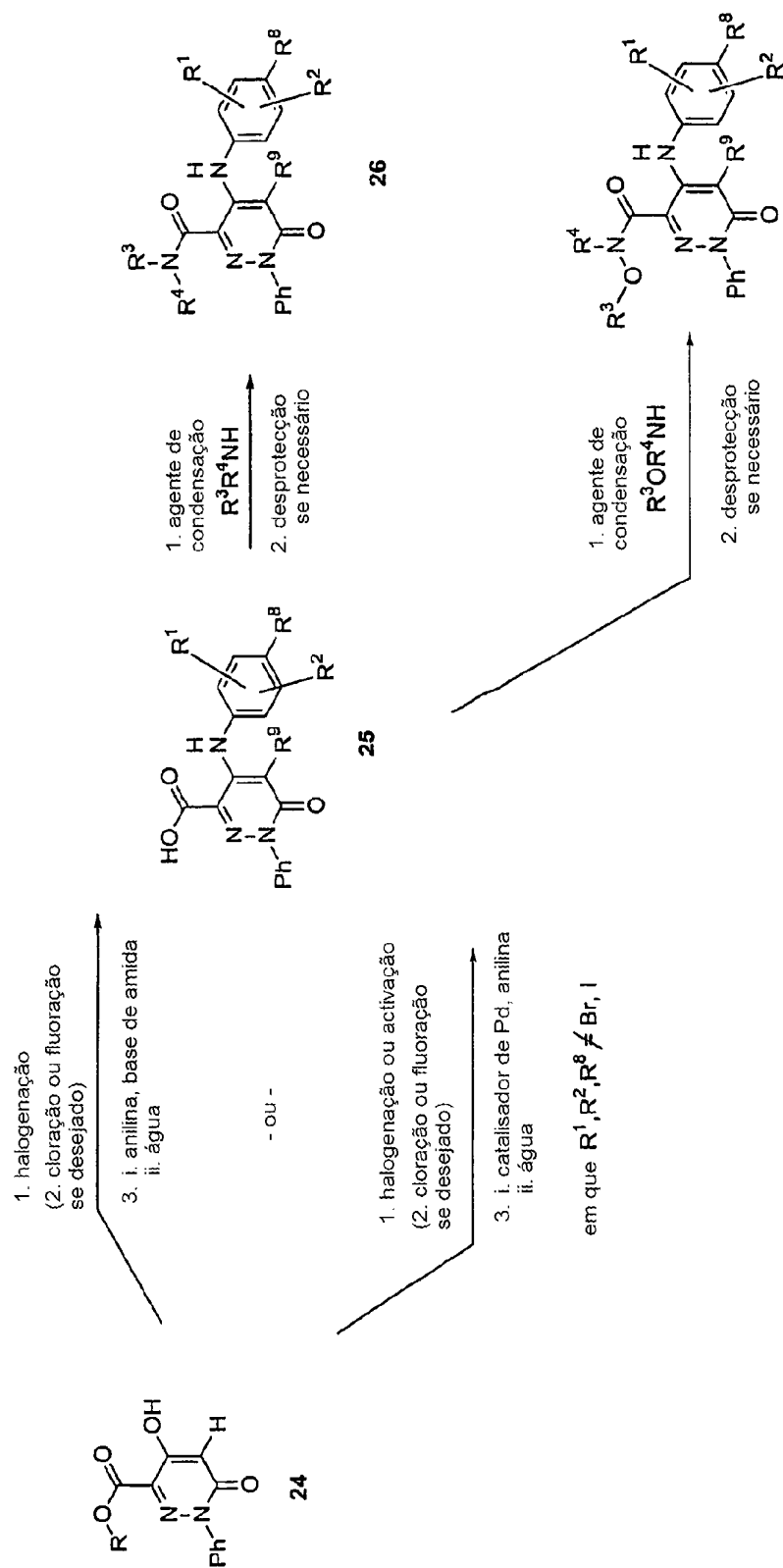


FIG. 6

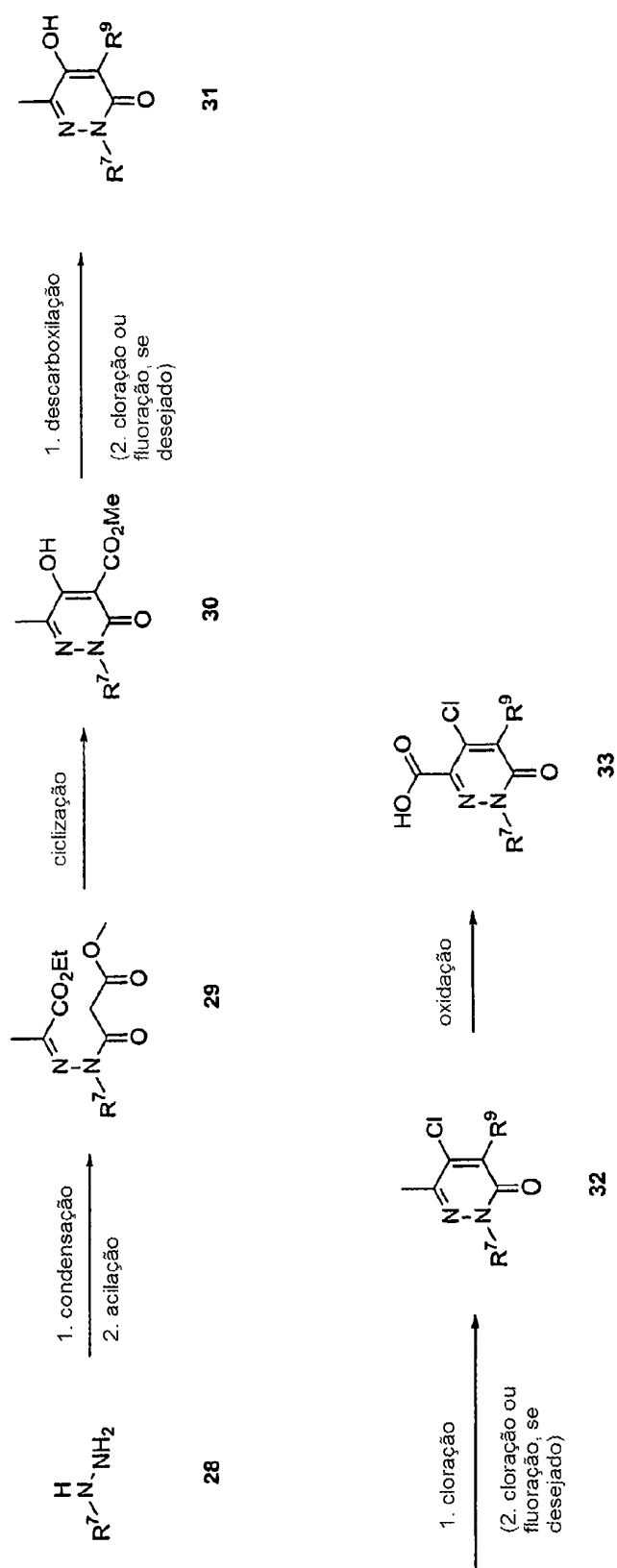


FIG. 7

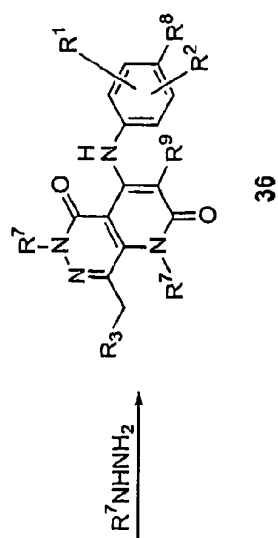
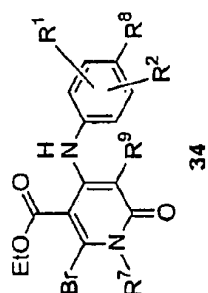
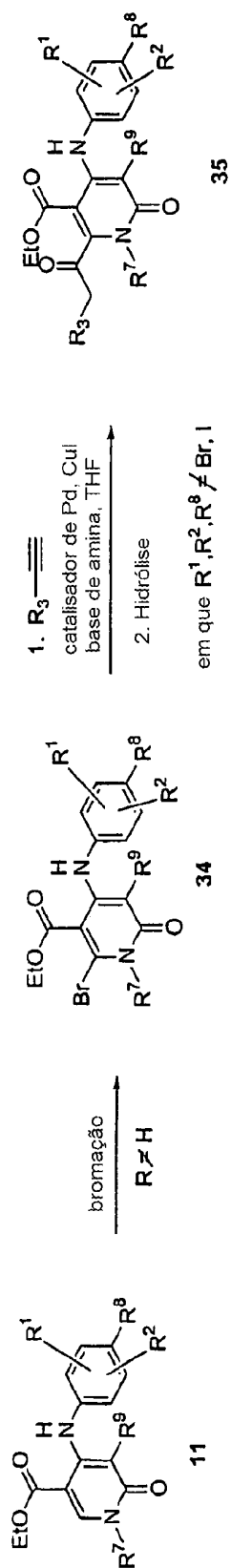


FIG. 8

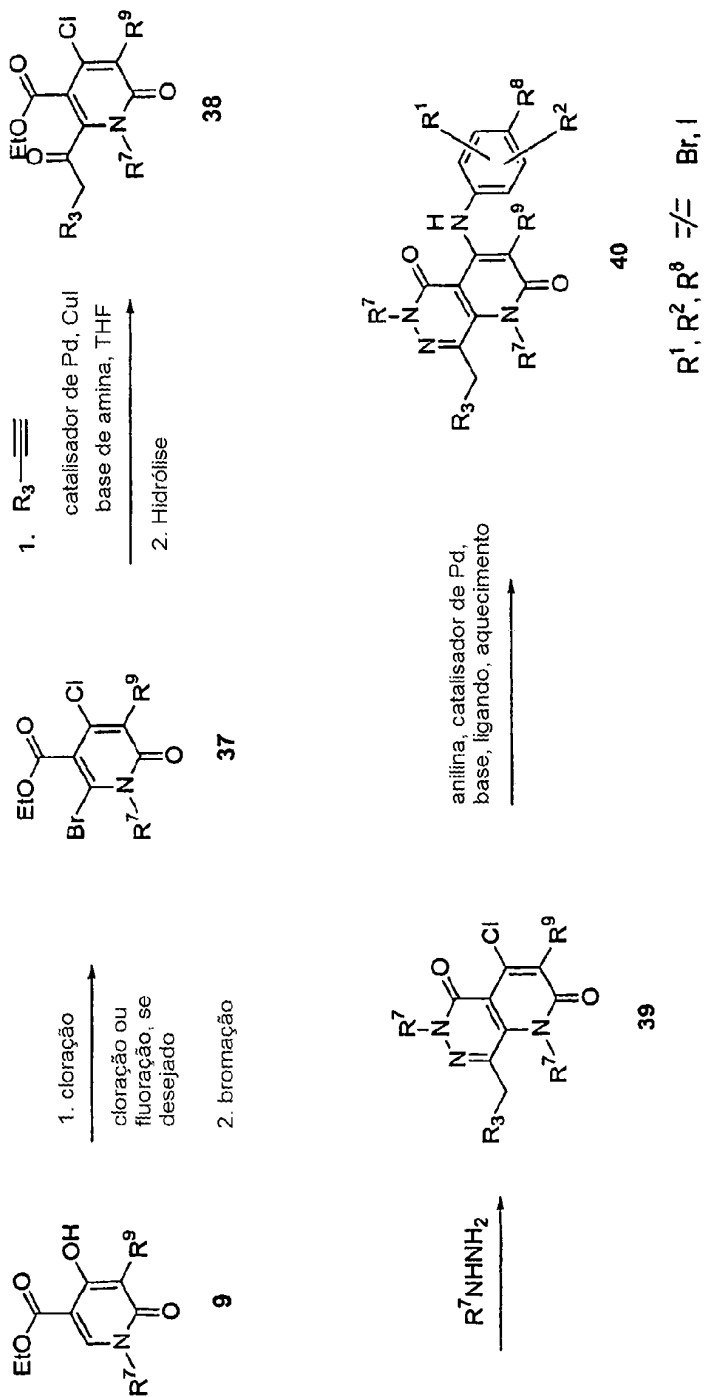


FIG. 9

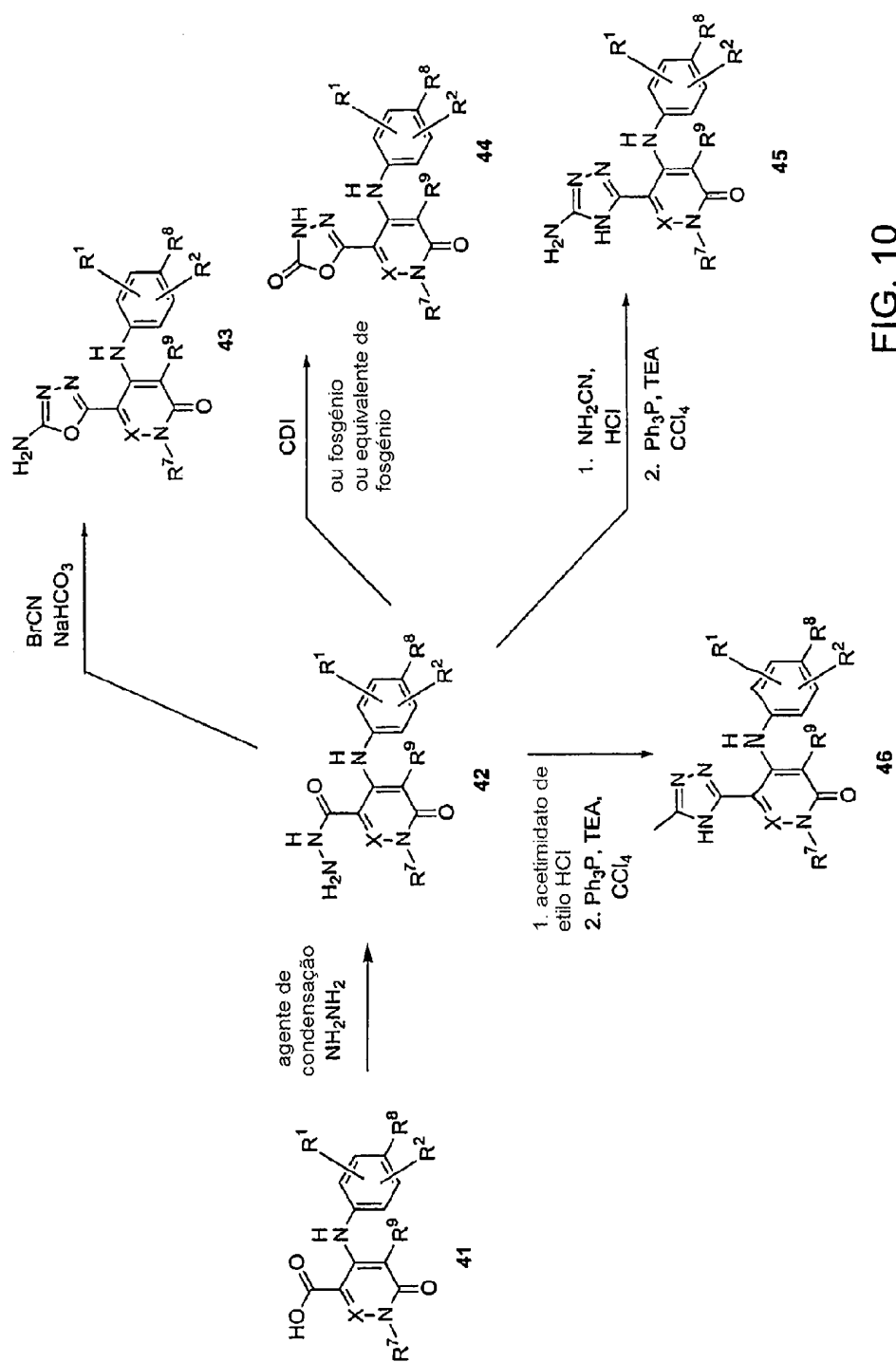


FIG. 10

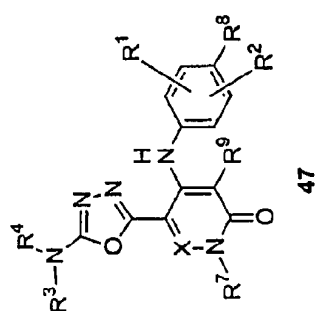


FIG. 11

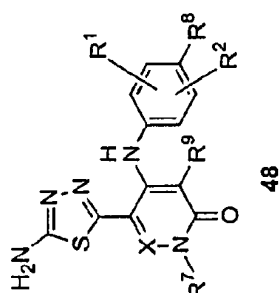


FIG. 12

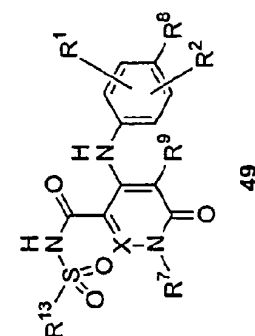
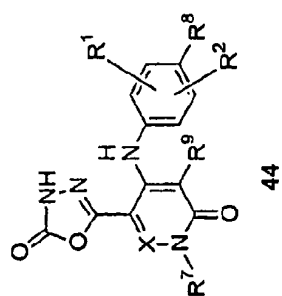
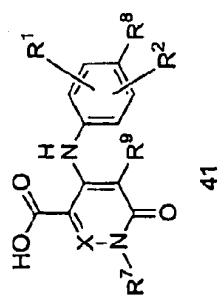


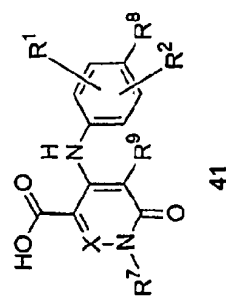
FIG. 13



1. R³R⁴NH
2. Ph₃P, TEA,
CCl₄
3. desprotecção,
se necessário



1. tio-semicarbazida,
agente de condensação
2. Ph₃P, TEA,
CCl₄



1. agente de activação
2. R¹³S(O)₂NH₂, base

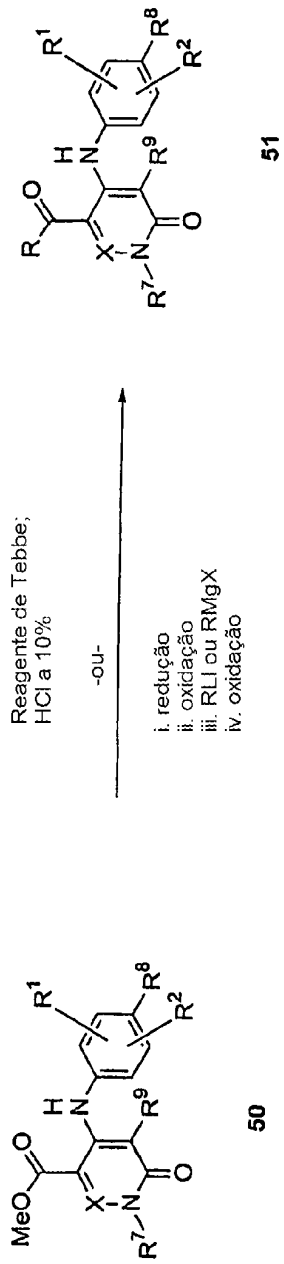


FIG. 14

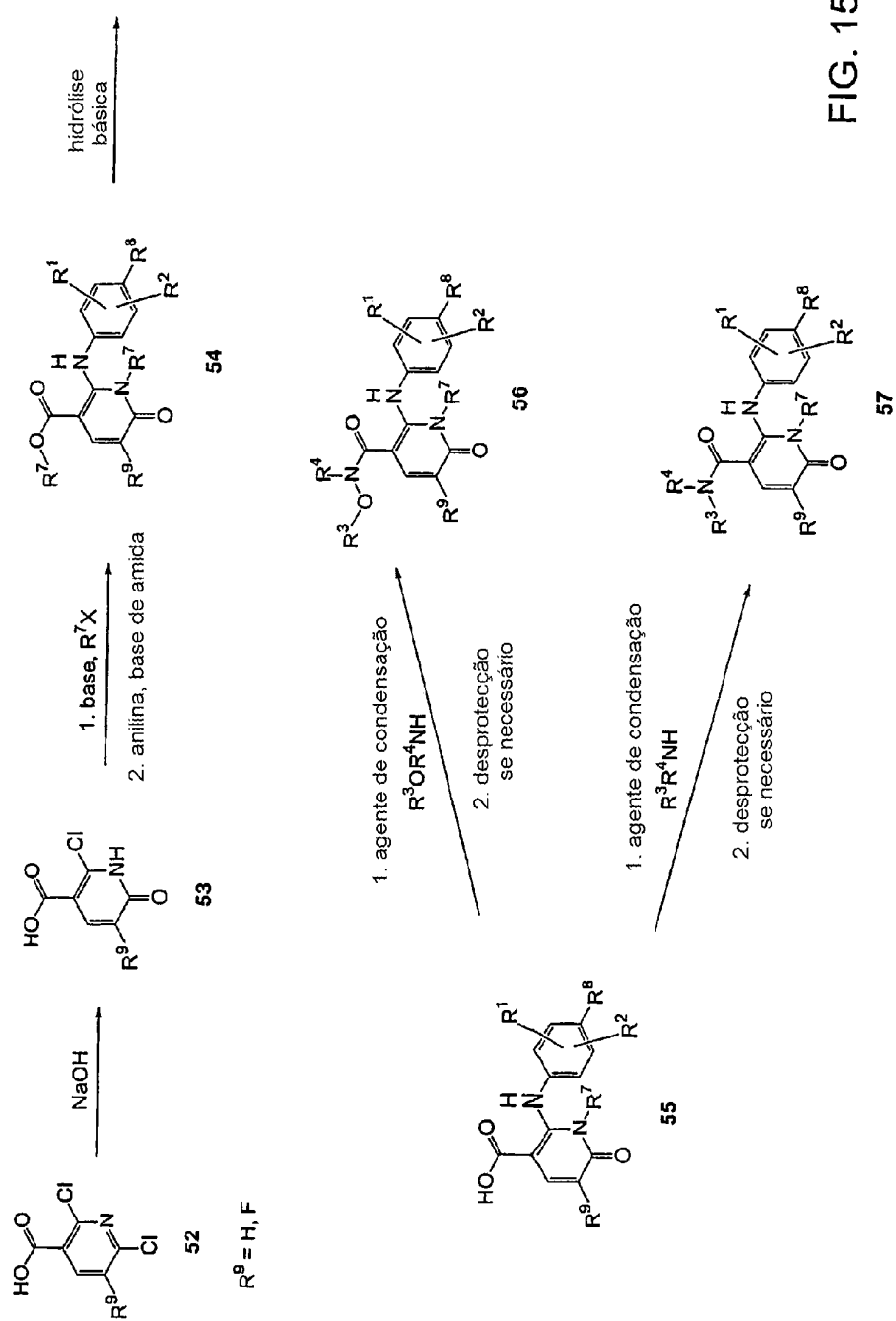


FIG. 15

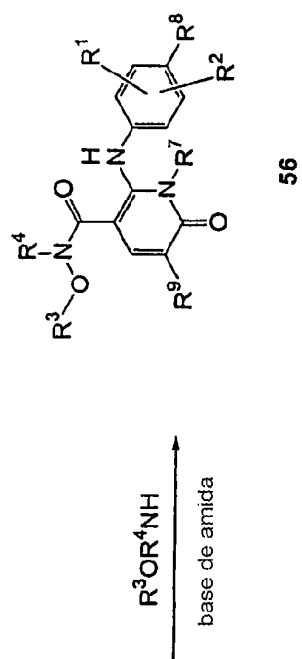
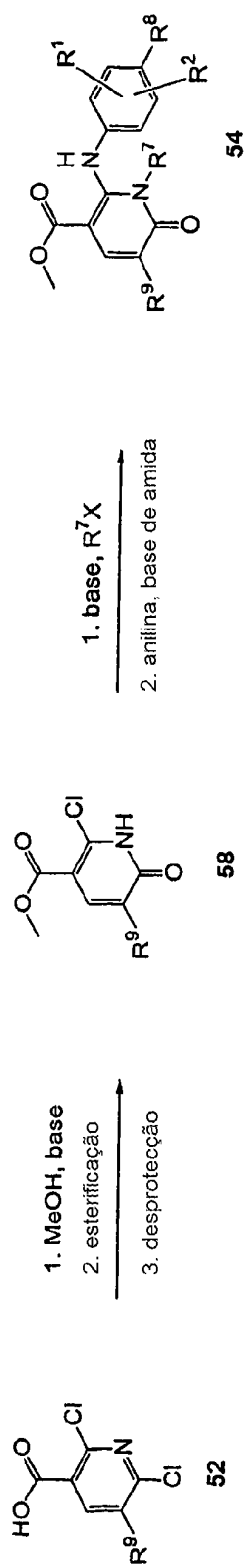


FIG. 16

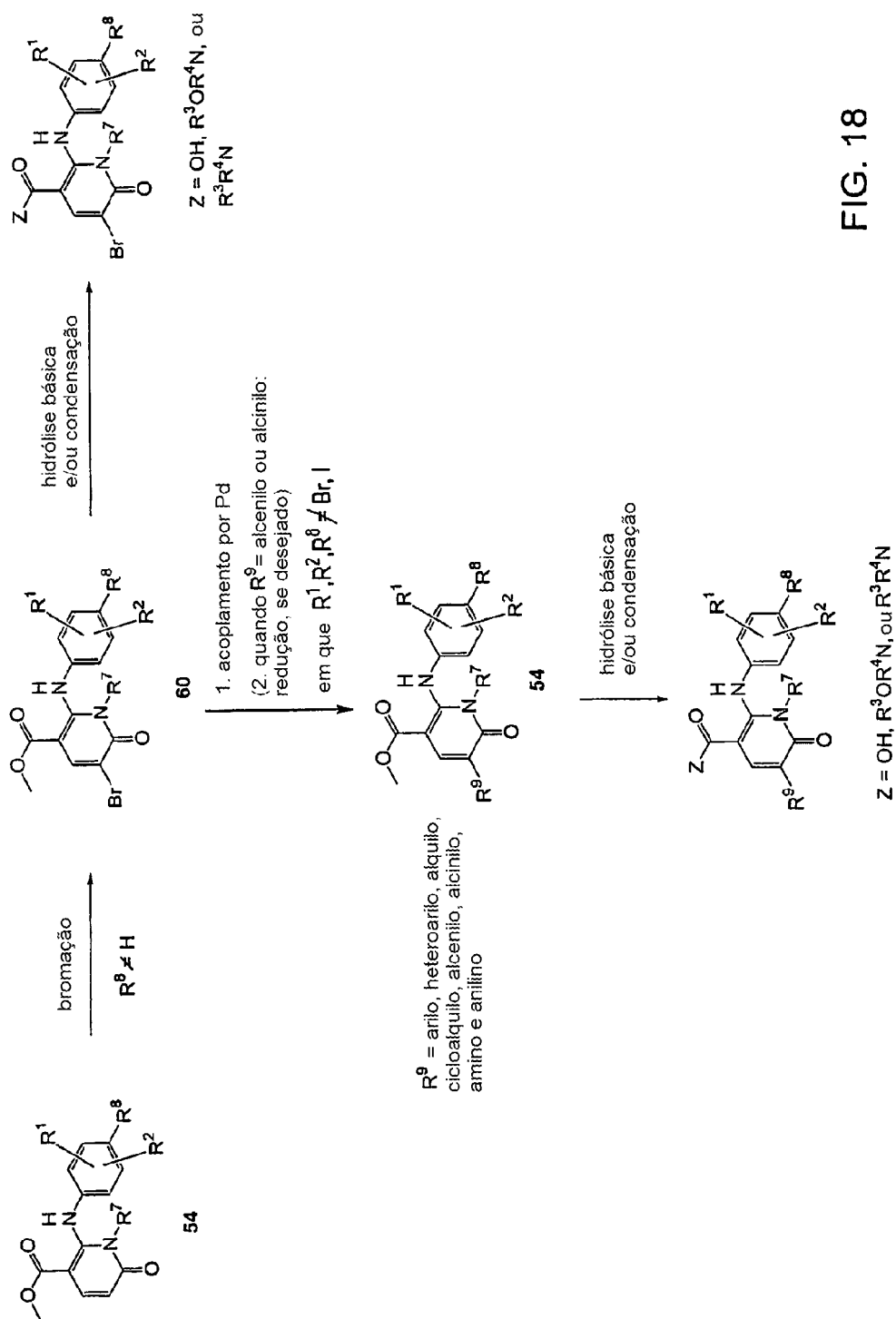


FIG. 18

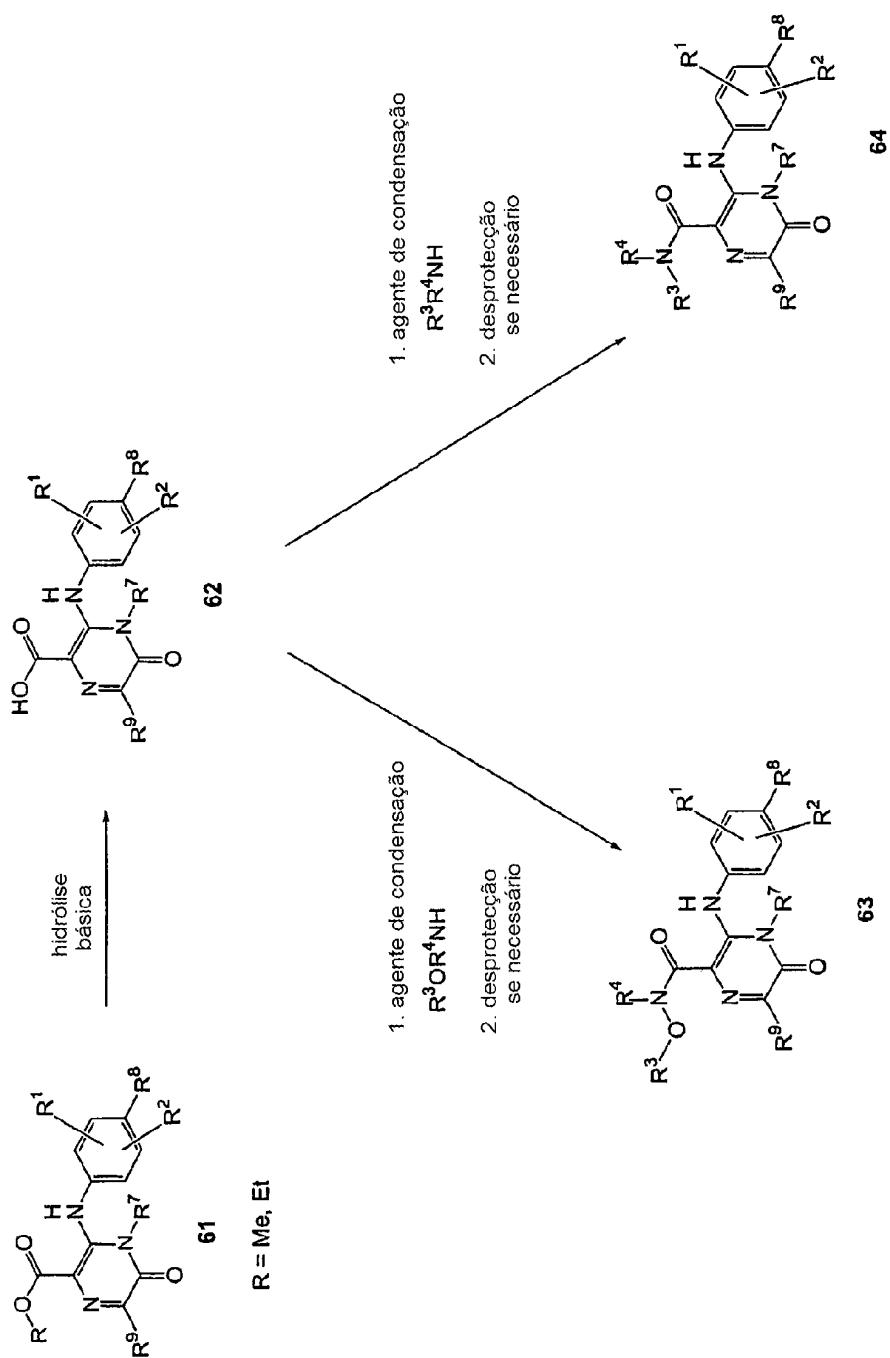


FIG. 19



FIG. 20

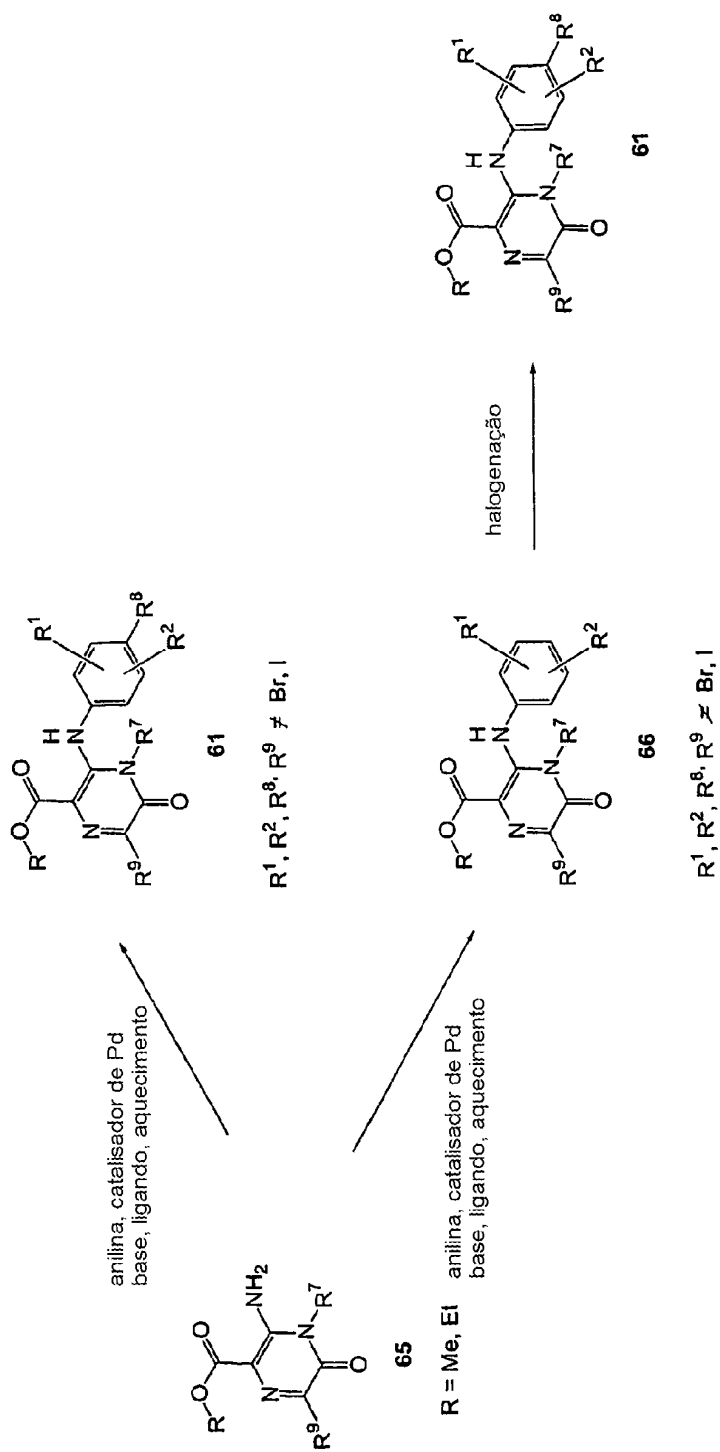


FIG. 21

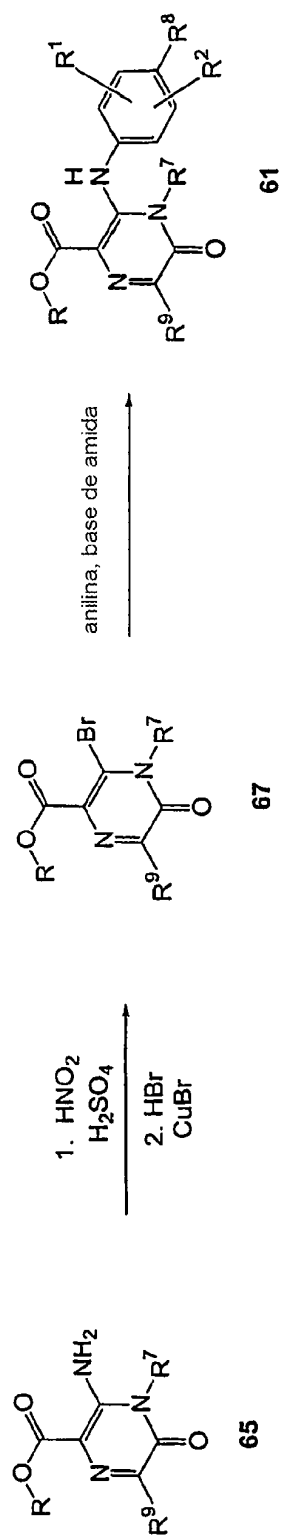


FIG. 22

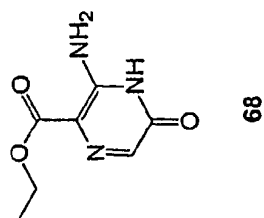
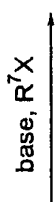
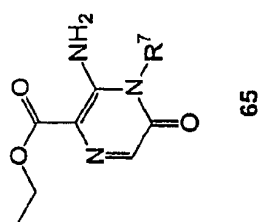


FIG. 23

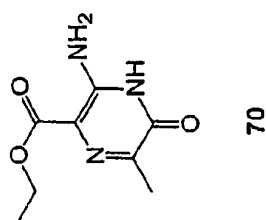
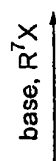
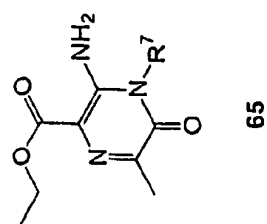
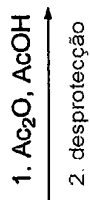
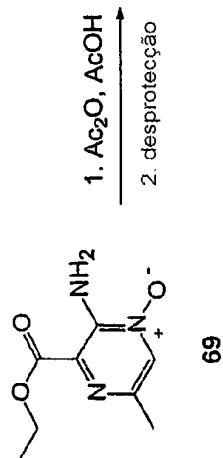


FIG. 24



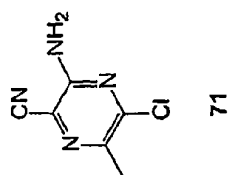
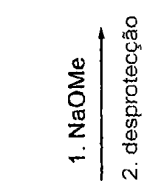
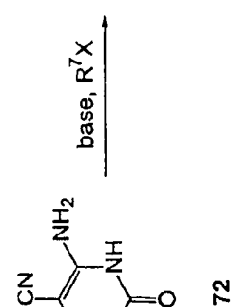
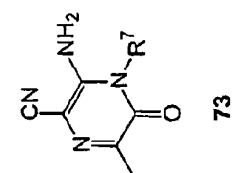
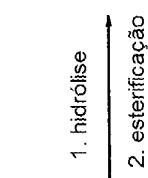
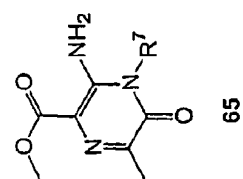


FIG. 25

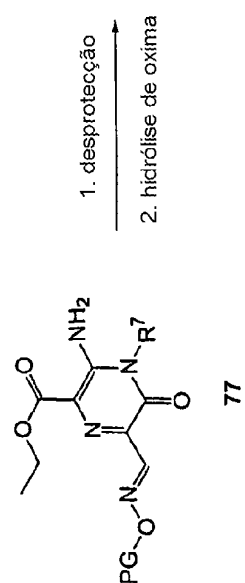
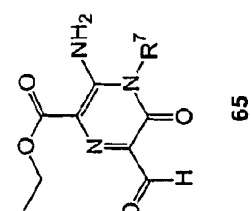
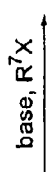
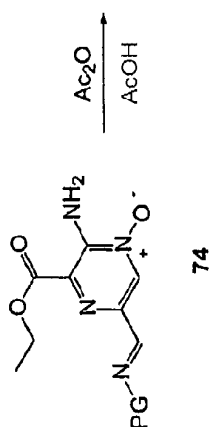
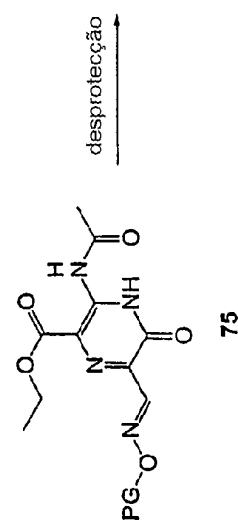
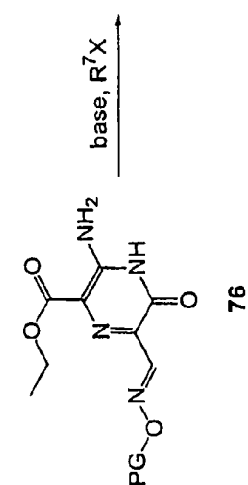


FIG. 26

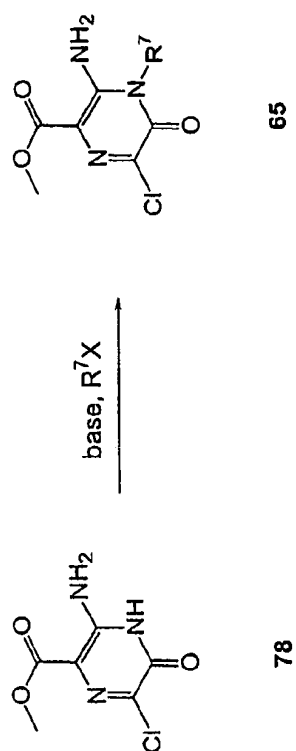
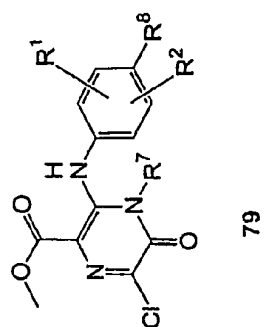
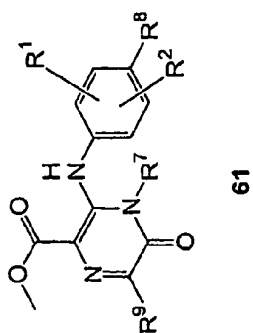


FIG. 27



1. acoplamento por Pd

(2. quando R^9 = alcenilo ou alcínio:
redução, se desejado)



R^9 = arilo, heteroarilo, alquilo,
cicloalquilo, alcenilo, alcínio,
amino ou anilino

em que $R^1, R^2, R^8 \neq \text{Br, I}$

FIG. 28

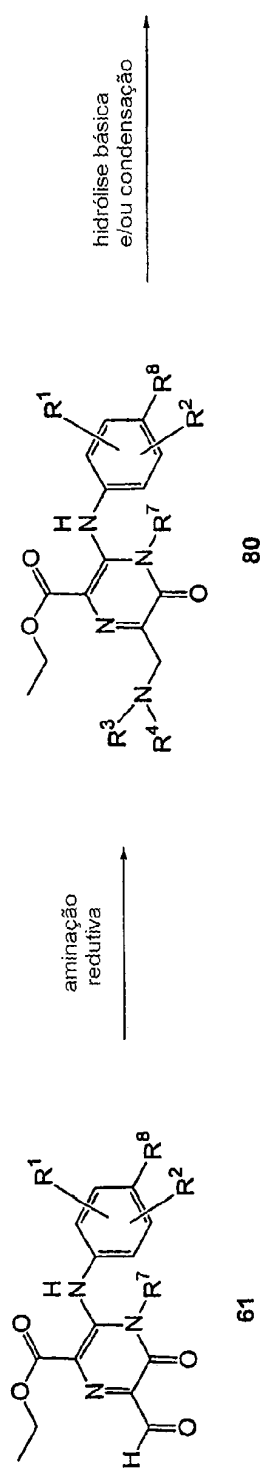


FIG. 29

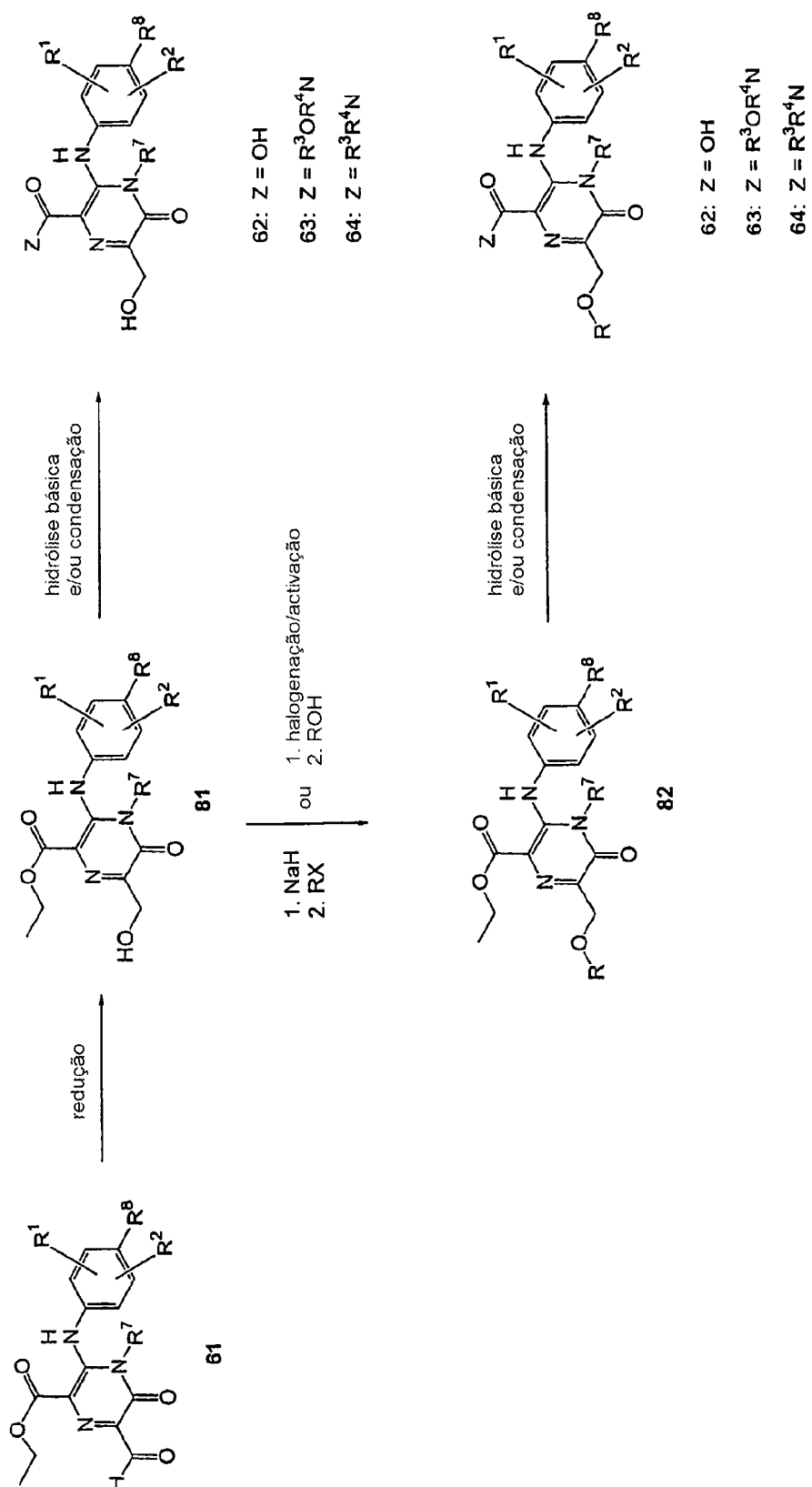
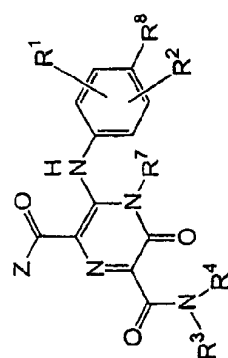
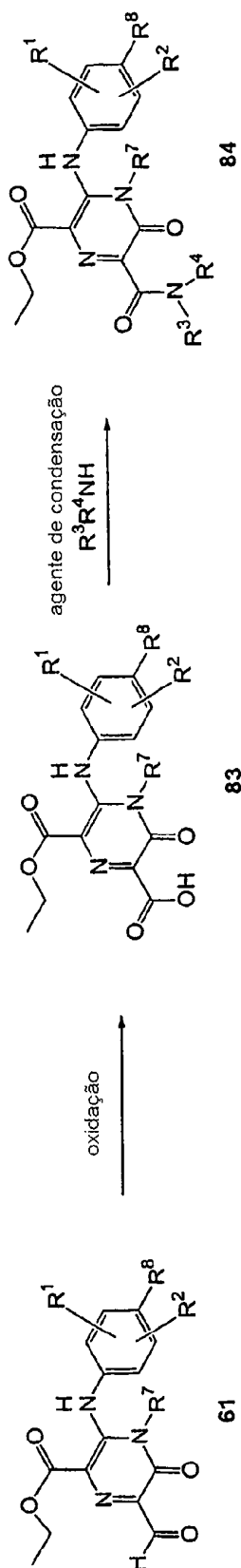


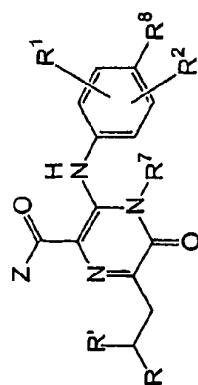
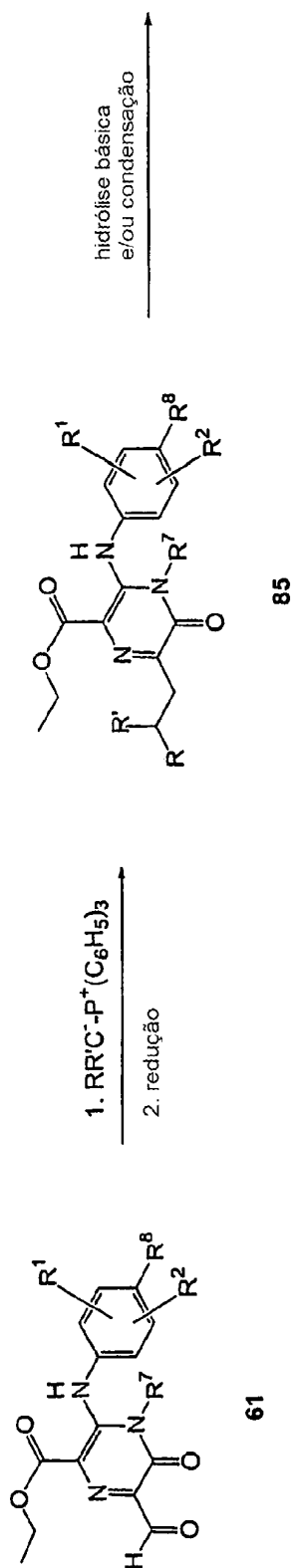
FIG. 30



62: Z = OH

63: Z = R³OR⁴N64: Z = R³R⁴N

FIG. 31

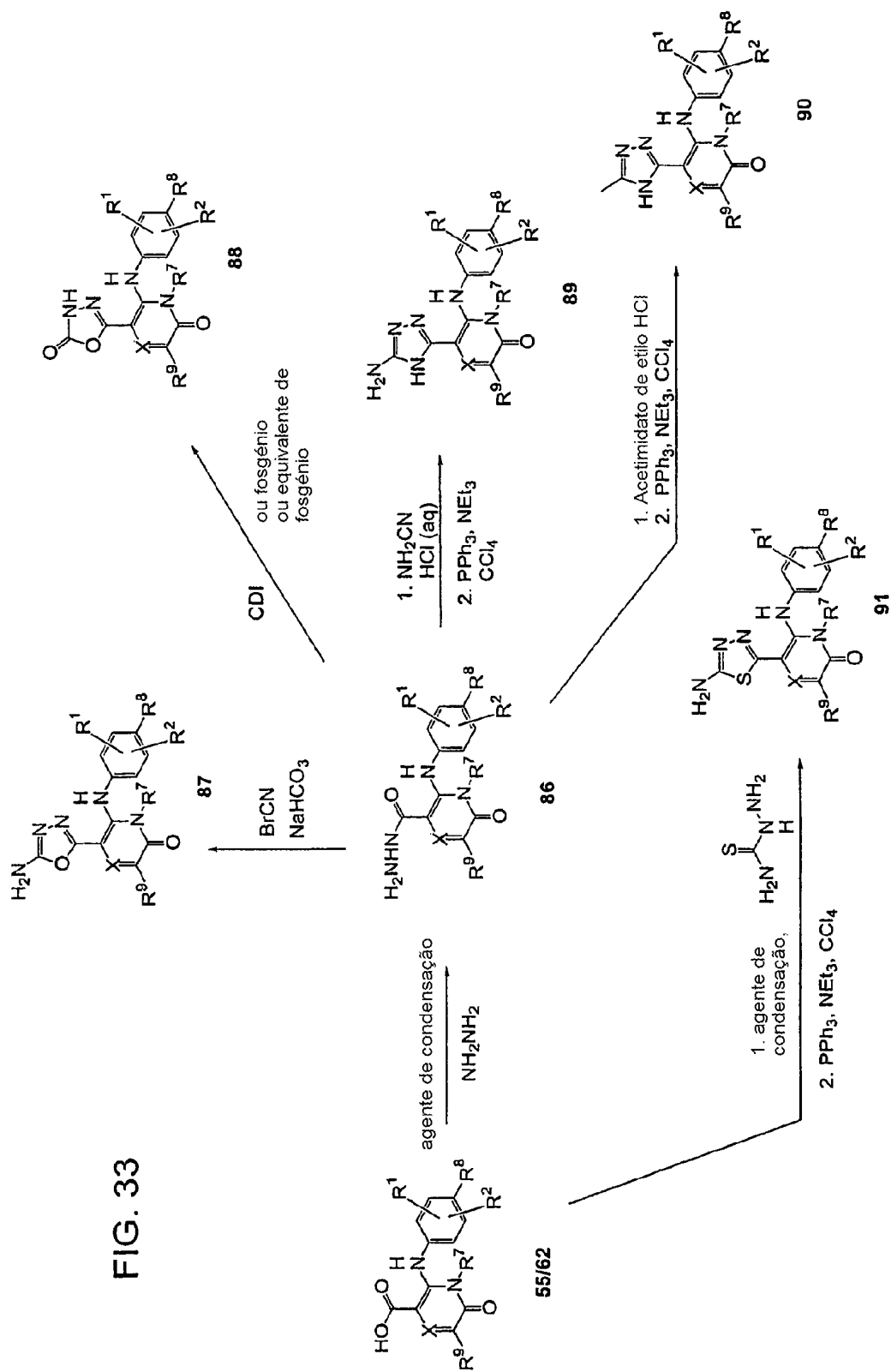


62: Z = OH

63: Z = R^3OR^4N 64: Z = R^3R^4N

FIG. 32

FIG. 33



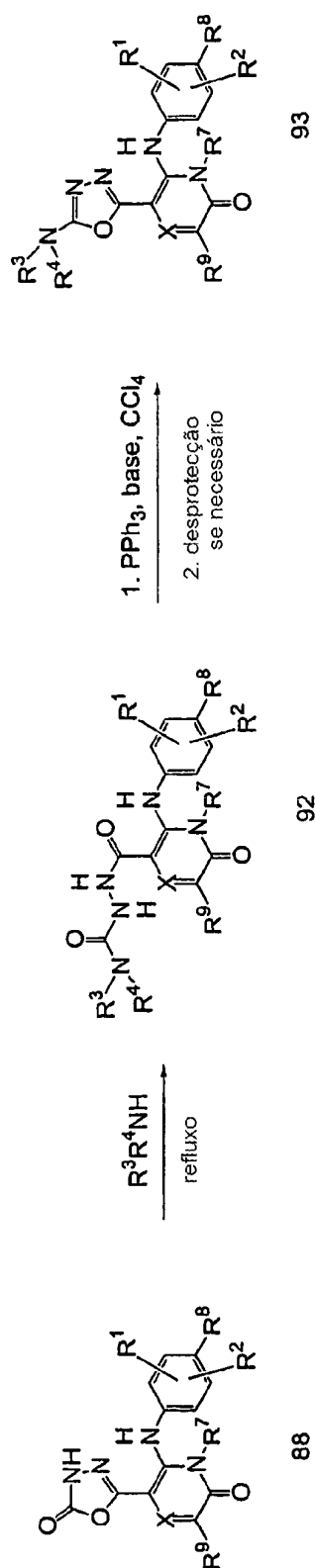
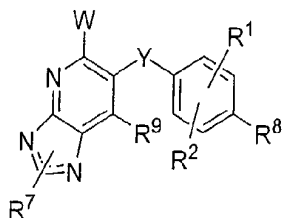


FIG. 34

RESUMO

"INIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE MEK"

São descritos compostos da Fórmula I e seus sais e profármacos farmaceuticamente aceitáveis, em que R^1 , R^2 , R^7 , R^8 e R^9 , W, X, Y e Z são como definidos na descrição. Tais compostos são inibidores de MEK e são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como cancro e inflamação, em mamíferos e estados inflamatórios. Também são descritos métodos de utilização de tais compostos no tratamento de doenças hiperproliferativas em mamíferos e composições farmacêuticas contendo esses compostos.



I