

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

(21) **PI0706684-8 A2**

(22) Data de Depósito: 22/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/12
C07D 409/14
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 497/04
A61K 31/502
A61P 35/00

(54) Título: **COMPOSTO, MEDICAMENTO, USO DO MEDICAMENTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2007 US 11/655642,
23/01/2006 US 60/761675

(73) Titular(es): Amgen INC.

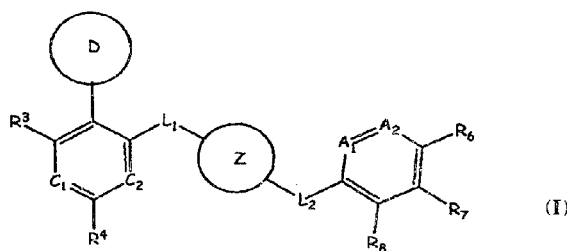
(72) Inventor(es): Bingfan Du, Brian L. Hodous, Hanh Nho Nguyen, Holly L. Deak, Karina Romero, Laurie Schenkel, Philip R. Olivieri, Stephanie D. Geuns-Meyer, Victor J. Cee, Vinod F. Patel

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007001714 de 22/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/087276 de 02/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, MEDICAMENTO, USO DO MEDICAMENTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO A presente invenção refere-se a compostos químicos tendo uma fórmula geral (1), em que A₁, A₂, C₁, C₂, D, L₁, L₂, Z e R¹⁻⁸ são definidos aqui, e intermediários sintéticos, que são capazes de modular várias enzimas de receptor de proteína quinase e, assim, influenciar vários estados doentes e condições relacionadas com as atividades destas quinases. Por exemplo, os compostos são capazes de modular a Aurora quinase assim influenciando o processo de ciclo celular e a proliferação celular para tratar câncer e doenças relacionadas com câncer. A invenção também inclui composições farmacêuticas, incluindo os compostos, e métodos de tratamento dos estados doentes relacionados com a atividade de Aurora quinase.



“COMPOSTO, MEDICAMENTO, USO DO MEDICAMENTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US no. 60/761.675, depositado em 23 de janeiro de 2006, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se ao campo de agentes farmacêuticos e, mais especificamente, é dirigida a compostos e composições utilizáveis para modular Aurora quinase, e a usos e métodos para controlar a proliferação celular e para tratar câncer.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Câncer é uma das doenças mais espalhadas afetando a humanidade e uma causa principal de mortes em todo o mundo. Em um esforço para encontrar um tratamento efetivo ou uma cura para um ou mais dos muitos diferentes tipos de câncer, no último par de décadas passadas, numerosos grupos vêm investindo uma tremenda quantidade de tempo, esforço e recursos financeiros. No entanto, até agora, dentre os tratamentos e terapias para câncer disponíveis, somente alguns oferecem qualquer grau considerável de sucesso.

Câncer é com frequência caracterizado por proliferação celular desregulada. Dano a um ou mais genes, responsável pelas vias celulares, que controle o progresso de proliferação através do ciclo celular, tipicamente causa a perda de regulação normal de proliferação celular. Estes genes codificam para várias proteínas, que participam em uma cascata de eventos, incluindo fosforilação de proteínas, levando a uma progressão do ciclo celular e proliferação celular. Várias proteínas quinases foram identificadas que desempenham papéis na cascata do ciclo celular e em fosforilação de proteínas em particular.

Uma classe de proteínas encontrada como desempenhando

uma parte nos ciclos celulares e, assim, proliferação celular, é a família de proteínas de Aurora quinase. Aurora quinases são enzimas da família de serina/ treonina quinase de proteínas, que desempenham um papel importante na fosforilação de proteínas durante a fase mitótica do ciclo celular. Existem

5 três membros conhecidos da família de Aurora quinase, Aurora A, Aurora B e Aurora C, também comumente referidas como Aurora 2, Aurora 1, e Aurora 3, respectivamente.

A função específica de cada membro de Aurora quinase em ciclo celular de mamífero foi estudada. Aurora A está localizada no

10 centrossoma durante a interfase e é importante para o amadurecimento do centrossoma e para manter separação durante a montagem do eixo. Aurora B se localizada no cinetocoro na fase G2 do ciclo celular até metafase, e reloca o meiocorpo após anáfase. Aurora C funciona, como se pensa, somente em

15 meiose, mas mais recentemente foi verificada como estando mais intimamente relacionada com Aurora B, mostrando algumas funções de sobreposição e padrões de localização similares em mitose. Cada aurora quinase parece compartilhar uma estrutura comum, incluindo um domínio catalítico altamente conservado e um domínio N-terminal muito curto que varia em tamanho (Ver. R. Giet e C. Prigent, J. Cel l. Sci., 112: 3591-3601

20 (1999)).

Aurora quinases parecem ser alvos viáveis para o tratamento de câncer. Aurora quinases são superexpressadas em vários tipos de câncer, incluindo cânceres do cólon, mama, pulmão, pâncreas, próstata, bexiga, cabeça, pescoço, cólon do útero, e ovário. O gene Aurora A é parte de um

25 amplicon encontrado em um subconjunto de tumores de mama, cólon, ovário, fígado, gástrico e pancreático. Aurora B foi verificada como sendo superexpressada na maior parte dos tipos de tumor principais. A superexpressão de Aurora B em fibroblastos de roedores induz transformação, sugerindo que Aurora B é oncogênica. Mais recentemente, a expressão de

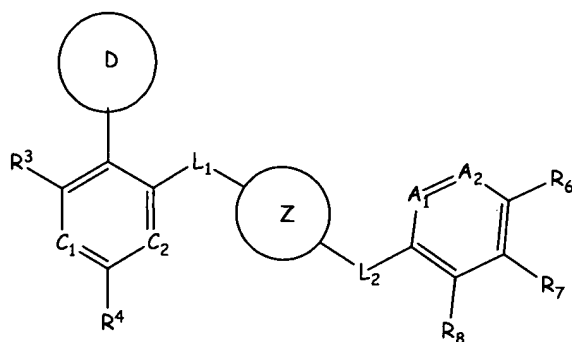
mRNA de Aurora B foi ligada à instabilidade cromossômica em câncer de mama humano (Y. Miyoshi et al, Int. J. Câncer, 92: 370-373 (2001)).

Além disso, a inibição de uma ou mais das Aurora quinases por vários grupos foi mostrada para inibir a proliferação celular e desencadear apoptose em várias linhagens de células de tumor. Particularmente, a inibição de Aurora foi verificada como parando o ciclo celular e promovendo a morte de células programada via apoptose. Assim, se nota um forte interesse para descobrir inibidores de proteínas de Aurora quinase.

Assim, a inibição de Aurora quinases foi considerada como uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos agentes anti-câncer. Por exemplo, WO 04/039774 descreve aza-quinazolinonas para o tratamento de câncer via inibição de Aurora quinase, WO 04/037814 descreve indazolinonas para o tratamento de câncer via inibição de Aurora-2 quinase, WO 04/016612 descreve derivados de 2,6,9- substituída purina, para o tratamento de câncer via inibição de Aurora quinase, WO 04/ 000833 descreve compostos de pirimidina tri- e tetra-substituídos utilizáveis para o tratamento de doenças mediadas por Aurora, WO 04/092607 descreve cristais utilizáveis para a triagem, projeto e avaliação de compostos como agonistas ou antagonistas de Aurora quinase e patente US 6 919 338 e WO 03/055491 descrevem, cada, derivados de quinazolina substituída como inibidores de Aurora-2 quinase.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê uma nova classe de compostos utilizáveis para modular uma ou mais das enzimas de Aurora quinase e para tratar condições e/ou doenças mediadas por Aurora quinase, incluindo câncer. Em uma forma de realização da invenção, os compostos, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são geralmente definidos por fórmula I



I

em que A^1 , A^2 , C^1 , C^2 , D , L^1 , L^2 , Z e R^{3-8} são definidos aqui.

Em outra forma de realização, a invenção provê compostos de fórmulas II e III, que são similares em estrutura à fórmula I

5 acima.

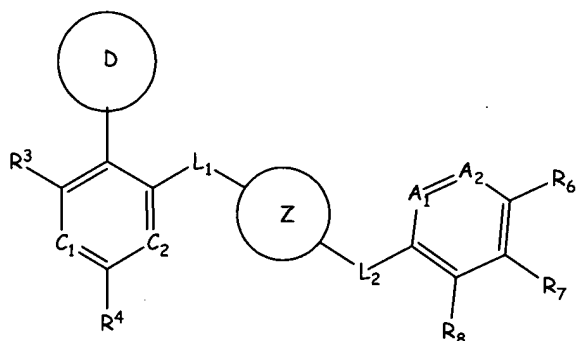
A invenção também provê processos para a fabricação de compostos de fórmulas I - III, assim como intermediários utilizáveis em tais processos.

Os compostos providos pela invenção têm atividade
10 modulatória de quinase e, em particular, atividade inibitória, incluindo, sem limitação, atividade inibitória de Aurora quinase.

Para esta finalidade, a invenção ainda provê o uso destes compostos, assim como de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, na preparação e fabricação de um medicamento para tratamento terapêutico,
15 profilático, agudo ou crônico de câncer. Assim, estes compostos são utilizáveis na fabricação de medicamentos anti-câncer. Mais particularmente, estes compostos são utilizáveis na fabricação de um medicamento para atenuar ou evitar distúrbios através de inibição de atividade de Aurora quinase. Por exemplo, em uma forma de realização, a invenção provê uma
20 composição farmacêutica (também referida aqui como um medicamento) compreendendo uma atividade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, II ou III em associação com pelo menos um veículo, adjuvante ou diluente farmaceuticamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em uma forma de realização da invenção, os compostos utilizáveis para tratar Aurora quinase e distúrbios relacionados, incluindo câncer e inflamação, são definidos por fórmula I:



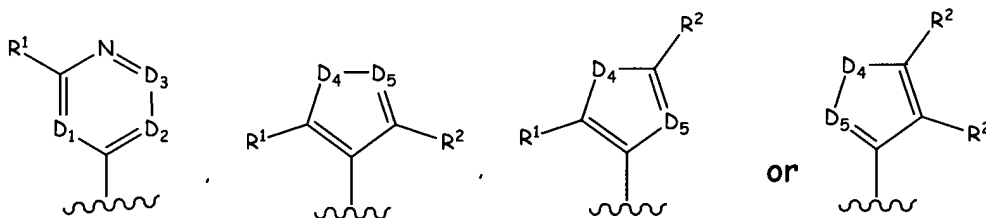
I

ou estereoisômero, tautômero, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, derivado ou pró-droga dos mesmos, em que cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um de A^1 e A^2 é N;

C^1 é N ou CR^{10} ;

C^2 é N ou CH;

D é



em que D^1 é N ou CR^{11} ;

D^2 é N ou CR^{12} ;

D^3 é N ou CR^2 ;

D^4 é NR^{1a} , O, S ou CR^{12} ;

D^5 é N ou CR^2 ;

R^1 é H, OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$,

$(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ;

R^{1a} é H, CN ou C_{1-10} alquila;

alternativamente R^1 tomado junto com um de R^{11} e R^{1a} e os

átomos de carbono ou nitrogênio aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de oxo, R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$; e

R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$,

$C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$,

$C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$,

$NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$,

$S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$,

$NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ou R^{15} ;

L^1 é NR^3 , O, S, $C(O)$, $S(O)$, SO_2 ou CR^3R^3 ;

L^2 é NR^3 , O, S, $C(O)$, $S(O)$, SO_2 ou CR^3R^3 ;

Z é um anel monocíclico de 5-6 membros completamente insaturado, referido primeiro anel (1) formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, (2) opcionalmente fundido a um segundo anel monocíclico de 5 - 6 membros parcialmente ou completamente saturado ou completamente insaturado formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e (3) em que 0, 1, 2 ou 3 átomos de cada um de referido primeiro e segundo anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^5 ;

cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} ,

OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$,

$C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$,

$NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$,

$OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$,

$NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^3 ou R^4 , independentemente, tomado junto com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada R^5 é, independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, COOR^{15} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

cada de R^6 , R^7 e R^8 , independentemente, é R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^6 ou R^8 , independentemente, tomado junto com R^7 e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, COOR^{15} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^{13} é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

$C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$,
 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$,
 5 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$,
 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$;

R^{14} é um sistema de anel monocíclico, de 5-8 membros,
 bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros parcialmente ou
 completamente saturado, ou completamente insaturado, o sistema de anel
 10 formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 os heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que 0, 1, 2 ou 3 átomos
 de cada anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-5
 substituintes de R^{15} ;

15 R^{15} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, oxo, CN, OH, SH,
 NO₂, NH₂, acetila, C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila, C₃₋₁₀-
 cicloalquila, C₄₋₁₀-cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-
 alcoxila, C₁₋₁₀-tioalcoxila ou um sistema de anel monocíclico saturado ou
 parcialmente ou completamente insaturado, de 5-8 membros, bicíclico, de 6-
 20 12 membros, tricíclico, de 7-14 membros, referido sistema de anel formado de
 átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 referidos heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que cada um de
 C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₄₋₁₀-
 25 cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-alcoxila, C₁₋₁₀-
 tioalcoxila e anel de referido sistema de anel é opcionalmente substituído
 independentemente com 1-5 substituintes de halo, haloalquila, CN, NO₂, NH₂,
 OH, oxo, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila,
 ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina,

dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila; e

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

desde que (1) não mais do que um de D^1 e D^2 é N, e (2) cada
5 um de L^1 e L^2 é, independentemente, ligado no primeiro anel de Z.

Conseqüentemente, a forma de realização acima da presente invenção incluiu compostos de anel D piridina e pirimidina enquanto não englobando compostos de anel D triazina (em que ambos D^1 e D^2 são N, respectivamente). Compostos de anel D triazina (fórmula III) são descritos em
10 outra forma de realização aqui abaixo. Além disso, a forma de realização acima inclui os compostos em que ambos dentre os ligadores L^1 e L^2 são fixados no primeiro anel Z, e nenhum de um L^1 e L^2 substituído no primeiro anel enquanto o outro de L^1 e L^2 é substituído em um segundo anel de Z (onde Z é um sistema de anel fundido, por exemplo).

15 Em outra forma de realização, fórmula I inclui compostos em que cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um de A^1 e A^2 é N, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

20 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que A^1 é N, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que A^1 é CR^9 , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

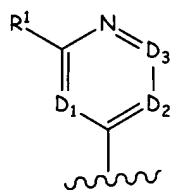
25 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que A^2 é N, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N, em combinação com

qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

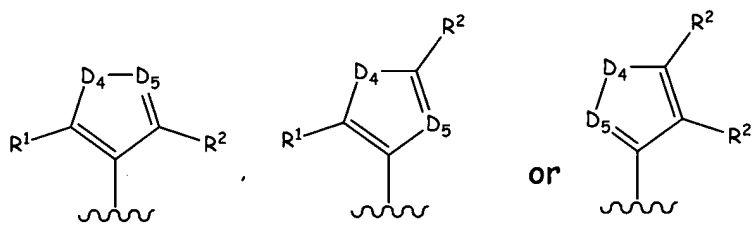
Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que A^2 é CR^9 , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

- 5 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que D é



, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que D é



Em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

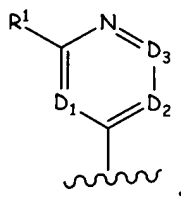
- 10 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que D^1 é N e D^2 é CR^{12} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que D^2 é N e D^1 é CR^{11} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

- 15 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que D^1 é CR^{11} e D^2 é CR^{12} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

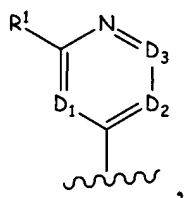
Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos

em que D é



Em que D¹ é N, D² é CR¹² e D³ é CH, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que D é



Em que D¹ é CR¹¹, D² é N e D³ é CH, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que C¹ é N ou CR¹⁰, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que C¹ é CR¹⁰, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que C² é N ou CH, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que C² é N, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que C¹ é CR¹⁰, C² é N e R² é H, halo, NO₂, CN, C₁₋₁₀alquila ou C₁₋

10alcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que C^1 é CR^{10} e R^{10} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, CN, OH, SH,
5 NO₂, NH₂, acetila, C₁₋₁₀-alquila ou C₁₋₁₀-alcoxila,

C^2 é N e R^2 é H, halo, NO₂, CN, C₁₋₁₀alquila ou C₁₋₁₀alcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é NR³, O, S, C(O), S(O), SO₂ ou CR³R³, em combinação com
10 qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é O ou S, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é NR³, em combinação com qualquer uma das formas de realização
15 acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é NR¹⁵, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é NH, em combinação com qualquer uma das formas de realização
20 acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é C(O), S(O) ou SO₂, em combinação com qualquer uma das
25 formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é CR³R³, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos

em que L^2 é NR^3 , O, S, C(O), S(O), SO_2 ou CR^3R^3 , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

5 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é O ou S, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é NR^3 , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

10 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é NR^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é NH, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

15 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é C(O), S(O) ou SO_2 , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

20 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é CR^3R^3 , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^1 é NR^{13} , O, CHR^{13} , S, C(O), S(O) ou SO_2 e R^2 é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

25 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que o primeiro anel monocíclico de Z é fenila, piridila, pirimidinila, piridazinila, piazinila, triazinila, tiofenila, furila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, ou isotiazolila, em combinação com qualquer uma

das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que o primeiro anel monocíclico de Z é um anel de 6 membros completamente insaturado, e L^1 e L^2 são orientados para em um outro no primeiro anel monocíclico de Z, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que L^2 é NR^{15} , O ou S; cada um de R^3 , R^4 e R^9 , independentemente, é H; C^1 é CR^{10} ; e

Z é fenila, piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, triazinila, tiofenila, furila, pirrolila, pirazolila, tieno-pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila ou isotiazolila, em que L^1 e L^2 , juntos, são orientados para em um outro no anel Z, em que anel Z é opcionalmente substituído com 1-5 substituições de R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de L^1 e L^2 , independentemente, é CHR^{15} , NR^{15} , O, S, ou $C(O)$, R^2 é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila,

cada um de R^3 , R^4 e R^9 , independentemente, é H, e C^1 é CR^{10} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^1 é H, OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^1 é H, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos

em que R^1 é OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} ou SR^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^1 é $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^1 é R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^1 é C_{1-10} alquila, C_{1-10} alcoxila, C_{1-10} alquil-amino-, aril-amino-, arila, heteroarila, heterociclila, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclíl-alquil-amino- ou heteroaril-alquil-amino-, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^1 e R^{11} tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^2 é H, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

5 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^2 é OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $C(O)R^{14}$ ou $C(O)R^{15}$, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^2 é $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

10 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^2 é C_{1-10} alquila, C_{1-10} alcoxila, C_{1-10} alquil-amino-, aril-amino-, arila, heteroarila, heterociclila, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclíl-alquil-amino- ou heteroaril-alquil-amino-, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

15 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$,
20 $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é H, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

25

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é C_{1-10} alquila, C_{1-10} alcoxila, C_{1-10} alquil-amino-, aril-amino-, arila, heteroarila, heterociclila, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclil-alquil-amino- ou heteroaril-alquil-amino-, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que ou R^3 ou R^4 , independentemente, tomado junto com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada R^5 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada R^5 , independentemente, é H, halo, haloalquila, haloalcóxila, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcóxila ou C_{1-10} -tioalcóxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada R^5 , independentemente, é H, halo, haloalquila, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, acetila, C₁₋₁₀-alquila, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-alcoxila ou C₁₋₁₀-tioalcoxila, em combinação com
5 qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada R^5 , independentemente, é H, Cl, Br, F, I, CF₃, CF₂CF₃, NO₂, CN, acetila, oxo, haloalquila, haloalcoxila, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, acetila, C₁₋₁₀-alquilamino-, benzila ou fenila, em combinação com qualquer uma das formas
10 de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^6 é R^{13} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^6 é R^{14} , em combinação com qualquer uma das formas de realização
15 acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^6 é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, piridazinila, piazinila, triazinila, quinolinila, dihidroquinolinila, tetrahydroquinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinazolinila, isoquinazolinila, ftalazinila, tiofenila, furila, tetrahydrofuranoila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, indolila, azaindolila, 2,3-dihidroindolila, isoindolila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila,
20 benzimidazolila, imidazo-piridinila, purinila, benzotriazolila, oxazolinila, isoxazolinila, tiazolinila, pirrolidinila, pirazolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, dioxozinila, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinila, 1,3-benzodioxolila, ciclopropila, ciclobutila, azetidinila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou piranila, cada sendo opcionalmente independentemente
25

substituída com 1-5 substituintes de R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

5 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^6 e R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 é R^{13} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

10 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 é R^{14} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 é R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

15 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, CN, OH, NO₂, NH₂, SH, acetila, C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₄₋₁₀-cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-alcoxila ou C₁₋₁₀-tioalcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização
20 acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 é H, halo, haloalquila, C₁₋₁₀-alquila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino- ou C₁₋₁₀-alcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

25 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^8 é R^{13} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^8 é R^{14} , em combinação com qualquer uma das formas de realização

acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^8 é R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

5 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^8 é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila ou C_{1-10} -tioalcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização
10 acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^8 é H, halo, haloalquila, C_{1-10} -alquila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino- ou C_{1-10} -alcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

15 Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que ou R^6 ou R^8 , independentemente, tomados juntos com R^7 e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-4 heteroátomos selecionados
20 dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são
25 fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização

acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel fenila, piridina ou pirimidina, o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em uma outra forma de realização, a forma de realização imediatamente precedente inclui os compostos de fórmula I em que cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N e R^6 é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, piridazinila, piazinila, triazinila, quinolinila, dihidroquinolinila, tetrahydroquinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinazolinila, isoquinazolinila, ftalazinila, tiofenila, furila, tetrahydrofuranoíla, pirrolila, pirazolila, tieno-pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, indolila, azaindolila, 2,3-dihidroindolila, isoindolila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, imidazo-piridinila, purinila, benzotriazolila, oxazolinila, isoxazolinila, tiazolinila, pirrolidinila, pirazolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, dioxozinila, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinila, 1,3-benzodioxolila, ciclopropila, ciclobutila, azetidinila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou piranila, cada sendo opcionalmente substituída independentemente com 1-5 substituintes de R^{15} .

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$,

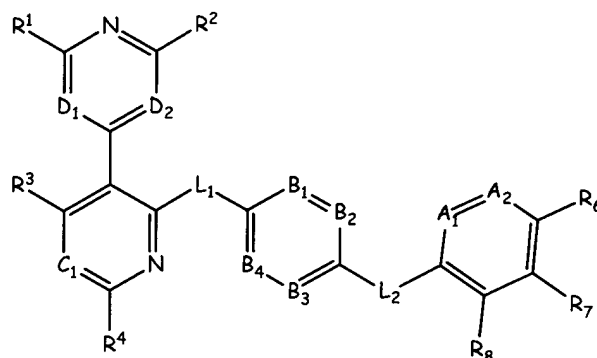
$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é H, halo, haloalquila, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila ou C_{1-10} -tioalcoxila, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é H, em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula I inclui os compostos em que R^{14} é fenila, piridila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, dihidroquinolinila, tetrahydroquinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinazolinila, isoquinazolinila, tiofenila, furila, tetrahydrofuranoila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, indolila, azaindolila, 2,3-dihidroindolila, isoindolila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, imidazo-piridinila, purinila, benzotriazolila, oxazolinila, isoxazolinila, tiazolinila, pirrolidinila, pirazolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, dioxozinila, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinila, 1,3-benzodioxolila, ciclopropila, ciclobutila, azetidinila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, piranila ou naftila, cada sendo opcionalmente independentemente substituída com 1-3 substituintes de R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em ainda outra forma de realização, a invenção provê compostos geralmente definidos por fórmula II:



II

ou estereoisômero, tautômero, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, derivado ou pró-droga dos mesmos, em que

5 cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um de A^1 e A^2 é N;

cada um de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 , independentemente, é N ou CR^5 , desde que não mais do que dois dentre B^1 , B^2 , B^3 e B^4 é N;

C^1 é N ou CR^{10} ;

D^1 é N ou CR^{11} ;

10 D^2 é N ou CR^{12} ;

L^1 é NR^3 , O, S ou CR^3R^3 ;

L^2 é NR^3 , O, S ou CR^3R^3 ;

R^1 é OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$,

$(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ; alternativamente R^1 e R^{11}

15 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de oxo, R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$,
20 $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$;

R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

5 cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} ,
 OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^3 ou R^4 , independentemente, tomados
juntos com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um
anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos
de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O,
10 N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3
substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada R^5 é, independentemente, SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} ,
 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, COOR^{15} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
15 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^6 é R^{13} ou R^{14} ;

20 cada um de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

alternativamente, um de R^7 e R^8 tomados juntos com os
átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6
membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente
insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-4 heteroátomos
25 selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído
independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} ,
 OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^{13} é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

$C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$,
 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$,
5 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$,
 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$;

R^{14} é um sistema de anel monocíclico, de 5-8 membros,
 bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros parcialmente ou
 completamente saturado, ou completamente insaturado, o sistema de anel
 10 formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 os heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que 0, 1, 2 ou 3 átomos
 de cada anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-5
 substituintes de R^{15} ;

15 R^{15} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, oxo, CN, OH, SH,
 NO₂, NH₂, acetila, C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila, C₃₋₁₀-
 cicloalquila, C₄₋₁₀-cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-
 alcoxila, C₁₋₁₀-tioalcoxila ou um sistema de anel monocíclico saturado ou
 parcialmente ou completamente insaturado, de 5-8 membros, bicíclico, de 6-
 20 12 membros, tricíclico, de 7-14 membros, referido sistema de anel formado de
 átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 referidos heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que cada um de
 C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila, C₃₋₁₀-cicloalquila, C₄₋₁₀-
 25 cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-alcoxila, C₁₋₁₀-
 tioalcoxila e anel de referido sistema de anel é opcionalmente substituído
 independentemente com 1-5 substituintes de halo, haloalquila, CN, NO₂, NH₂,
 OH, oxo, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila,
 ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina,

dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila; e

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

desde que não mais do que um de D^1 e D^2 é N.

5 Em outra forma de realização, fórmula II inclui os compostos em que cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N;

cada um de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 , independentemente, é N ou CR^5 , desde que não mais do que um de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 é N;

C^1 é CR^{10} ;

10 D^1 é N ou CR^{11} ;

D^2 é N ou CR^{12} ;

L^1 é NH, O ou S;

L^2 é NH, O ou S;

15 R^1 é H, halo, haloalquila, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila, NHR^{14} , NHR^{15} , OR^{15} , SR^{15} ou CH_2R^{15} ;

R^2 é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila;

20 cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$ ou R^{15} ;

cada R^5 é, independentemente, é SR^{15} , OR^{15} , $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ ou R^{15} ;

25 R^6 é R^{14} ;

cada um de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{15} ;

alternativamente, um de R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente

insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} ou R^{15} ; e

cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é R^{15} .

5 Em outra forma de realização, fórmula II inclui os compostos em que R^1 é $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ; alternativamente R^1 e R^{11} tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3
10 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{15} ;

R^2 é H, halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina,
15 propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila;

cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é H, halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina,
20 dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila;

cada R^5 é, independentemente, é H, halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina,
25 dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina ou diisopropilamina;

R^6 é R^{13} ou R^{14} ;

cada um de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{15} ;

alternativamente, ou R^7 ou R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros

completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ; e

5 cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é H, halo, haloalquila, CN, NO₂, NH₂, OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina ou diisopropilamina.

10 Em outra forma de realização, fórmula II inclui os compostos em que cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N; e

R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído
15 independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

 Em outra forma de realização, fórmula II inclui os compostos em que R^6 é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, piridazinila, piazinila,
20 triazinila, quinolinila, dihidroquinolinila, tetrahydroquinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinazolinila, isoquinazolinila, ftalazinila, tiofenila, furila, tetrahydrofuranoíla, pirrolila, pirazolila, tieno-pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila,
25 indolila, azaindolila, 2,3-dihidroindolila, isoindolila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, imidazo-piridinila, purinila, benzotriazolila, oxazolinila, isoxazolinila, tiazolinila, pirrolidinila, pirazolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, dioxozinila, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinila, 1,3-benzodioxolila, ciclopropila, ciclobutila, azetidinila, ciclopentila,

ciclohexila, cicloheptila ou piranila, cada sendo opcionalmente substituída independentemente com 1-5 substituintes de R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

Em outra forma de realização, fórmula II inclui os compostos em que C^1 é CH;

D^1 é N;

D^2 é CR^{12} em que R^{12} é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila;

L^1 é NH, O ou S;

L^2 é NH;

R^1 é H, halo, haloalquila, acetila, C_{1-10} -alquila ou NHR^{15} ;

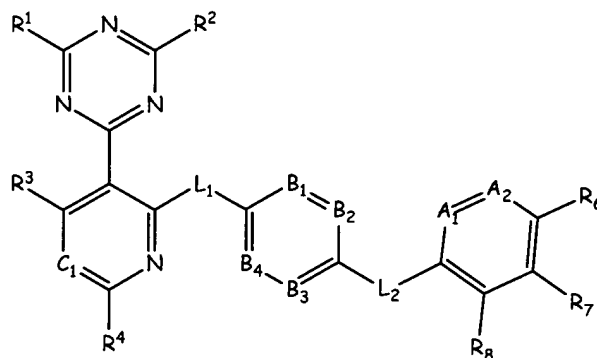
cada um de R^2 , R^3 e R^4 , independentemente, é H, halo, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila;

R^6 é R^{14} ; e

R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} ou R^{15} , em combinação com qualquer uma das formas de realização acima ou abaixo.

As formas de realização para vários dos elementos descritos aqui acima com relação aos compostos de fórmula I também se aplicam aos compostos de fórmula II, onde apropriado, como será apreciado pelo versado na técnica.

Em outra forma de realização, a invenção provê os compostos geralmente definidos por fórmula III



III

ou estereoisômero, tautômero, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, derivado ou pró-droga dos mesmos, em que

cada um de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um de A^1 e A^2 é N;

cada um de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 , independentemente, é N ou CR^5 , desde que não mais do que dois dentre B^1 , B^2 , B^3 e B^4 é N;

C^1 é N ou CR^{10} ;

L^1 é O, S, $C(O)$, $S(O)$, SO_2 ou CR^3R^3 ;

L^2 é NR^3 , O, S ou CR^3R^3 ;

R^1 é OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$,

$(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ; alternativamente R^1 e R^{11}

tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$;

R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$,

$\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

cada um de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^3 ou R^4 , independentemente, tomados
5 juntos com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um
anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos
de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O,
N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3
substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

10 cada R^5 é, independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} ,
 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)}\text{R}^{15}$, COOR^{15} , $\text{OC(O)}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^{15}$,
 $\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
15 $\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{C(O)}\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^6 é R^{13} ou R^{14} ;

cada um de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^7 ou R^8 tomados juntos com os átomos
20 de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros
completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de
átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados
dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com
1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

25 cada um de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} ,
 OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^{13} é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{R}^{14}$,
 $\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{14}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{15}$, COOR^{14} , COOR^{15} , $\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 $\text{C(O)}\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{14})$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$,
 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ou $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$;

5 R^{14} é um sistema de anel monocíclico, de 5-8 membros, bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros parcialmente ou completamente saturado, ou completamente insaturado, o sistema de anel formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 10 os heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que 0, 1, 2 ou 3 átomos de cada anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-5 substituintes de R^{15} ;

R^{15} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -
 15 cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila ou um sistema de anel monocíclico saturado ou parcialmente ou completamente insaturado, de 5-8 membros, bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros, referido sistema de anel formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 20 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico, referidos heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que cada um de C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila e anel de referido sistema de anel é opcionalmente substituído
 25 independentemente com 1-5 substituintes de halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila; e

n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

As formas de realização para vários dos elementos descritos aqui acima com relação aos compostos de fórmula I também se aplicam aos compostos de fórmula III, onde apropriado, como será apreciado pelo versado na técnica.

Em ainda outra forma de realização, as fórmulas I, II e III incluem os compostos exemplares e derivados, pró-drogas, solvatos, tautômeros e formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, intermediários relacionados aos mesmos, que são descritos nos exemplos aqui.

DEFINIÇÕES

As seguintes definições devem ainda auxiliar na compreensão do escopo da invenção descrita aqui.

Os termos "câncer" e "canceroso" quando usados aqui referem-se a ou descrevem uma condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular não regulado. Exemplos de câncer incluem, sem limitação, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma e leucemia. Exemplos mais particulares de tais cânceres incluem carcinoma de célula escamosa, câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer cervical, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, carcinoma de colon, e câncer de cabeça e pescoço. Apesar do termo "câncer" como usado aqui não é limitado a qualquer uma forma específica da doença, acredita-se que os métodos da invenção serão particularmente efetivos para cânceres que são verificados como sendo acompanhados por níveis não regulados de Aurora quinase (s) no mamífero.

Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" como usados aqui referem-se a terapia, incluindo sem limitação, terapia curativa, terapia profilática, e terapia preventiva. Tratamento profilático geralmente constitui ou prevenir o início de distúrbios no todo ou retardar o início de um estado

cl clinicamente evidente de distúrbios em indivíduos.

O termo "mamífero" como usado aqui refere-se a qualquer mamífero classificado como um mamífero, incluindo humanos, vacas, cavalos, cachorros e gatos. Em uma forma de realização da invenção, o mamífero é um humano.

Um "derivado farmaceuticamente aceitável" denota qualquer sal (também referido como um "sal farmaceuticamente aceitável"), qualquer pró-droga como um fosfato ou um éster de um composto desta invenção, ou qualquer outro composto que na administração a um paciente é capaz de prever (diretamente ou indiretamente) um composto desta invenção, ou um metabólito ou resíduo dos mesmos, caracterizado pela capacidade para inibir Aurora quinase.

A frase "terapeuticamente eficaz" se destina a quantificar a quantidade de cada agente, que irá alcançar o objetivo da melhora na severidade do distúrbio e a frequência de incidência sobre o tratamento de cada agente sozinho, enquanto evidente os efeitos adversos colaterais tipicamente associados com terapias alternativas.

Os termos "anel" e "sistema de anel" referem-se a um ou mais anéis, tipicamente fundidos juntos onde mais do que um anel, compreendendo o número delineado de átomos, os referidos átomos sendo carbono ou, onde indicado, um heteroátomo como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O próprio anel, assim como quaisquer substituintes no mesmo, pode ser fixado em qualquer átomo que permite a formação de um composto estável. O termo anel "não aromático" ou sistema de anel refere-se ao fato que pelo menos um, mas não necessariamente todos, anel em um sistema de anel bicíclico ou tricíclico não é completamente insaturado.

"Grupos de saída" geralmente referem-se aos grupos que são deslocáveis por um nucleófilo. Tais grupos de saída são conhecidos na técnica. Exemplos de grupos de saída incluem, mas não são limitados a,

halogenetos (por exemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por exemplo, mesilato, tosilato), sulfetos (por exemplo, SCH_3), N-hidroxissuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, e outros. Nucleófilos são espécies que são capazes de atacar uma molécula ao ponto de fixação do grupo de saída causando deslocamento do grupo de saída. Nucleófilos são conhecidos na técnica. Exemplos de grupos nucleofílicos incluem, mas não são limitados a, aminas, tióis, álcoois, reagentes de Grignard, espécie aniônica (por exemplo, alcóxidos, amidas, carbânions) e outros.

O termo "H" denota um átomo de hidrogênio único. Este radical pode ser fixado, por exemplo, em um átomo de oxigênio para formar um radical hidroxila.

Onde o termo "alquila" é usado, ou sozinho ou em outros termos como "haloalquila" e "alquilamino", ele engloba radicais lineares ou ramificados preferivelmente tendo número alfa a beta de átomos de carbono. Por exemplo, uma $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquila é uma alquila compreendendo de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos de tais radicais incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isoamila, hexila e outros. Contempla-se aqui que radicais alquila podem ser opcionalmente substituídos com várias substâncias, onde indicado.

O termo "alquenila", sozinho ou em combinação, engloba radicais lineares ou ramificados tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e tendo dois ou mais átomos de carbono. Exemplos de radicais alquenila incluem, sem limitação, etenila, propenila, alila, propenila, butenila e 4-metilbutenila. O termo "alquenila" engloba radicais tendo orientações "cis" e "trans", ou alternativamente, orientações "E" e "Z", como apreciado pelo versado na técnica. Contempla-se aqui que radicais alquenila podem ser opcionalmente substituídos com vários substituintes, onde indicado.

O termo "alquinila", sozinho ou em combinação, denota radicais lineares ou ramificados tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-

carbono e tendo dois ou mais átomos de carbono. Exemplos de radicais alquinila incluem, sem limitação, etinila, propinila (propargila), butinila, e outros. Contempla-se aqui que radicais alquinila podem ser opcionalmente substituídos com vários substituintes, onde indicado.

5 O termo "halo", sozinho ou em combinação, significa halogênios como átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo.

10 O termo "haloalquila", sozinho ou em combinação, engloba radicais em que qualquer um ou mais dos átomos de carbono alquila é substituído com halo como definido acima. Por exemplo, este termo inclui radicais monohaloalquila, dihaloalquila e polihaloalquila como um perhaloalquila. Um radical monohaloalquila, por exemplo, pode ter ou um átomo de iodo, bromo, cloro ou fluoro no radical. Os radicais dihalo e polihaloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos halo ou uma combinação de radicais halo diferentes. Exemplos de radicais haloalquila
15 incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila e dicloropropila. "Perfluoroalquila", como usado aqui, refere-se aos radicais alquila tendo todos os átomos de hidrogênio substituídos com
20 átomos de fluoro. Exemplos incluem trifluorometila e pentafluoroetila.

25 O termo "hidroxialquila", sozinho ou em combinação, engloba radicais alquila lineares ou ramificados tendo um ou mais átomos de carbono qualquer um destes podendo ser substituído com um ou mais radicais hidroxila. Exemplos de tais radicais incluem hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila, hidroxibutela e hidroxihexila.

 O termo "alcóxi", sozinho ou em combinação, engloba radicais contendo óxi linear ou ramificado tendo cada porções alquila de número alfa a beta de átomos de carbono. Por exemplo, um radical C₁₋₁₀ alcóxi indica um alcóxido tendo de um a dez átomos de carbono, dispostos em um modo linear

ou ramificado, fixado em um átomo de oxigênio. Exemplos de tais radicais incluem metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e tert-butóxi. Radicais alcóxi podem ser ainda substituídos com um ou mais átomos halo, como fluoro, cloro ou bromo, para dar radicais "haloalcóxi". Exemplos de tais radicais incluem fluorometóxi, clorometóxi, trifluorometóxi, trifluoroetóxi, fluoroetóxi e fluoropropóxi.

O termo "parcialmente ou completamente saturado" como usado aqui, refere-se a uma porção de natureza cíclica, linear ou ramificada, não tendo ligações duplas ou triplas de átomo-átomo (completamente saturado) ou tendo uma ou mais ligações duplas ou triplas de átomo-átomo que são dispostas de modo que quando a porção estrutural é cíclica, o ciclo não é completamente insaturado (não aromático), como apreciado pelo versado na técnica.

O termo "completamente insaturado" como usado aqui, refere-se a uma porção tendo ligações duplas ou triplas, dispostas em um modo que a estrutura é de natureza aromática, como apreciado pelo versado na técnica.

O termo "arila", sozinho ou em combinação, significa uma porção aromática carbocíclica contendo um, dois ou ainda três anéis em que tais anéis podem ser fixados juntos em um modo fundido. Assim o termo "arila" engloba radicais aromáticos como fenila, naftila, indenila, tetrahidronaftila, antracenila, e indanila. O referido grupo "arila" pode ter 1 ou mais substituintes como alquila inferior, hidroxila, halo, haloalquila, nitro, ciano, alcóxi e alquilamino inferior, e outros. Fenila substituída com -O-CH₂-O- forma um substituinte aril benzodioxolila. Arila como usada aqui, implica um anel completamente insaturado.

O termo "heterociclos" ou "radicais heterocíclicos", sozinhos ou em combinação, engloba radicais de anel contendo heteroátomo saturado, parcialmente saturado e parcialmente insaturado, onde os heteroátomos podem ser selecionados dentre nitrogênio, enxofre e oxigênio. Este termo não

inclui anéis contendo porções -O-O-, -O-S- ou -S-S-. O referido "heterociclo" pode ter 1 ou mais substituintes como hidroxila, Boc, halo, haloalquila, ciano, alquila inferior, aralquila inferior, oxo, alcóxi inferior, amino e alquilamino inferior.

5 Exemplos de radicais heterocíclicos saturados incluem grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 membros saturados contendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio [por exemplo, pirrolidinila, imidazolidinila, piperidinila, pirrolinila, piperazinila]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros saturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio
10 [por exemplo, morfolinila]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 membros saturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, tiazolidinila]. Exemplos de radicais heterociclila parcialmente saturados (ou parcialmente insaturados) incluem dihidrotienila, dihidropiranila, dihidrofurila e dihidrotiazolila.

15 O termo radicais "heteroarila", sozinho ou em combinação, engloba radicais de anel contendo heteroátomo completamente insaturado, onde os heteroátomos podem ser selecionados dentre nitrogênio, enxofre e oxigênio. Exemplos de radicais heteroarila incluem grupo heteromonociclila de 5 a 6 membros insaturados contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, por
20 exemplo, pirrolila, imidazolila, pirazolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, triazolil [por exemplo, 4H-1,2,4-triazolila, 1H-1,2,3-triazolila, 2H-1,2,3-triazolila] ; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 membros insaturados contendo um átomo de oxigênio, por exemplo, piranila, 2-furila, 3-furila, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 membros insaturados
25 contendo um átomo de enxofre, por exemplo, 2-tienila, 3-tienila, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 membros insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila [por exemplo, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila] ; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 membros insaturados

contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, tiazolila, tiadiazolila [por exemplo, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila] .

Os termos “heterociclo” e “heteroarila” também englobam
 5 radicais que são fundidos/condensados com radicais arila: grupos heterocíclico ou heteroarila condensados insaturados contendo 1 a 5 átomos de nitrogênio, por exemplo, indolila, isoindolila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, indazolila, benzotriazolila, tetrazolopiridazinila [por exemplo, tetrazolo [1,5-b] piridazinila]; grupo heterocíclico condensado
 10 insaturado contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, benzoxazolila, benzoxadiazolila]; grupo heterocíclico condensado insaturado contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, benzotiazolila, benzotiadiazolila]; e grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado
 15 contendo 1 a 2 átomos de oxigênio ou enxofre [por exemplo, benzofurila, benzotienila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinila e dihidrobenzofurila]. Exemplos de radicais heterocíclicos incluem radicais fundidos ou não fundidos de cinco a dez membros. Outros exemplos de radicais heteroarila incluem quinolila, isoquinolila, imidazolila, piridila, tienila, tiazolila, oxazolila, furila, e
 20 pirazinila. Outros exemplos de radicais heteroarila são heteroarila de 5 ou 6 membros, contendo um ou dois heteroátomos selecionados dentre enxofre, nitrogênio e oxigênio, como radicais tienila, furila, pirrolila, indazolila, pirazolila, oxazolila, triazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, piridila, piperidinila e pirazinila.

25 Exemplos de heteroarila não contendo nitrogênio incluem, sem limitação, piranila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, benzofurila, benzotienila, e outros.

Exemplos de heterociclila parcialmente e completamente saturada incluem, sem limitação, pirrolidinila, imidazolidinila, piperidinila,

pirrolinila, pirazolidinila, piperazinila, morfolinila, tetrahidropiranila, tiazolidinila, dihidrotienila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanila, indolinila, isoindolinila, dihidrobenzotienila, dihidrobenzofurila, isocromanila, cromanila, 1,2-dihidroquinolila, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolila, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolila, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenila, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolila, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, benzo[1,4]dioxanila, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ila, dihidropiranila, dihidrofurila e dihidrotiazolila, e outros.

O termo "sulfonila", se usado sozinho ou ligado aos outros termos como alquilsulfonila, denota respectivamente radicais $\text{-SO}_2\text{-}$ divalentes.

O termo "carbonila", se usado sozinho ou com outros termos, como "aminocarbonila", denota -(C=O)- .

O termo "alquiltio" engloba radicais contendo um radical alquila linear ou ramificado, de um a dez átomos de carbono, fixados em um átomo de enxofre divalente. Um exemplo de "alquiltio" é metiltio, $(\text{CH}_3\text{S-})$.

O termo "aminoalquila" e "diaminoalquila" engloba "N-alquilamino" e "N,N-dialquilamino", respectivamente, onde os grupos amino são independentemente substituídos com um radical alquila e com dois radicais alquila, respectivamente. Exemplos de radicais alquilamino incluem radicais "alquilamino inferior" tendo um ou dois radicais alquila de um a seis átomos de carbono, fixados em um átomo de nitrogênio. Os radicais alquilamino apropriados podem ser mono ou dialquilamino como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e outros.

O termo " C_{1-10} alquil-amino-" denota grupos amino, que foram substituídos com um ou dois radicais alquila, como N-metilamino. Os radicais alquilamino podem ser ainda substituídos na porção alquila do radical.

O termo "aril-alquil-amino-" ou "aralquilamino" denota grupos amino, que foram substituídos com um ou dois radicais alquila substituídos

por arila, como benzil-amino. Os radicais aralquil-amino podem ser ainda substituídos na porção arila ou alquila do radical.

O termo "heterociclil-alkil-amino" denota grupos amino, que foram substituídos com um ou dois radicais alquila substituídos por heterociclila, como piperidil-metil-amino. Os radicais heterociclil-alkil-amino podem ser ainda substituídos na porção heterociclo ou alquila do radical.

O termo "heteroaril-alkil-amino" ou "heteroaralquilamino" denota grupos amino, que foram substituídos com um ou dois radicais alquila substituídos por heteroarila, como pirimidil-amino. Os radicais heteroaralquil-amino podem ser ainda substituídos na porção heteroarila ou alquila do radical.

O termo "arilamino" denota grupos amino, que foram substituídos com um ou dois radicais arila, como N-fenilamino. Os radicais arilamino podem ser ainda substituídos na porção do anel arila do radical.

O termo "heteroarilamino" denota grupos amino, que foram substituídos com um ou dois radicais heteroarila, como N-tienilamino. Os radicais "heteroarilamino" podem ser ainda substituídos na porção do anel heteroarila do radical.

O termo "cicloalquila" inclui grupos carbocíclicos saturados. Exemplos de grupos cicloalquila incluem anéis C_3 - C_6 , como compostos incluindo, ciclopentila, ciclopropila, e ciclohexila.

O termo "cicloalquenila" inclui grupos carbocíclicos tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono incluindo os compostos "cicloalquildienila". Exemplos de grupos cicloalquenila incluem anéis C_3 - C_6 , como compostos incluindo, sem limitação, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclohexenila e cicloheptadienila.

O termo "compreendendo" significa ter um final aberto, incluindo o (s) componente (s) indicado (s), mas não excluindo outros

elementos.

Os termos "fórmula I", "fórmula II" e "fórmula III" incluem quaisquer subfórmulas.

A presente invenção compreende os processos para a
5 preparação de um composto de fórmula I e II.

Também incluídos na família de compostos de fórmulas I - III são os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" engloba sais comumente usados para formar sais de metal alcalino e para formar sais de adição de ácidos livres ou bases
10 livres. A natureza do sal não é crítica, desde que ele seja farmaceuticamente aceitável. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmulas I - III podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou de um ácido orgânico. Exemplos de tais ácidos inorgânicos incluem, sem limitação, ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico
15 e fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos incluem, sem limitação, alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, heterocíclico, carboxílico e classes sulfônicas de ácidos orgânicos, cujos exemplos são ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurônico, maleico, fumárico, pirúvico,
20 aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embônico (pamóico), metanossulfônico, etanossulfônico, etanodissulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, 2-hidroxietanossulfônico, toluenossulfônico, sulfanílico, ciclohexilaminossulfônico, canfórico, canforsulfônico, diglucônico,
25 ciclopentanopropiônico, dodecilsulfônico, glucoheptanóico, glicerofosfônico, heptanóico, hexanóico, 2-hidróxi-etanossulfônico, nicotínico, 2-naftalenossulfônico, oxálico, palmóico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropionico, pícrico, piválico propiônico, succínico, tartárico, tiociânico, mesílico, undecanóico, esteárico, algênico, β -hidroxibutírico, salicílico,

galactárico e galacturônico.

Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis apropriados de compostos de fórmulas I - III incluem, sem limitação, sais metálicos como sais obtidos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco, ou sais obtidos a partir de bases orgânicas incluindo aminas primária, secundária, terciária e aminas substituídas incluindo aminas cíclicas como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todos os sais contemplados aqui podem ser preparados por meios convencionais a partir dos compostos correspondentes por reação, por exemplo, do ácido apropriado ou base com o composto de fórmulas I - III. Quando um grupo básico e um grupo de ácido estão presentes na mesma molécula, um composto de fórmulas I - III também pode formar sais internos.

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

Os compostos da invenção podem ser sintetizados de acordo com os seguintes procedimentos de esquemas 1-8, em que os substituintes são como definidos para as fórmulas I - III, acima, exceto onde ainda notado. Os métodos sintéticos descritos abaixo são apenas exemplares, e os compostos da invenção podem ser sintetizados por vias alternadas como apreciado pelos versados na técnica.

As seguintes listas de abreviações usadas em todo o relatório representam o seguinte:

ACN, AcCN, MeCN-acetonitrila

BSA-albumina de soro bovino

Cs₂CO₃-carbonato de célio

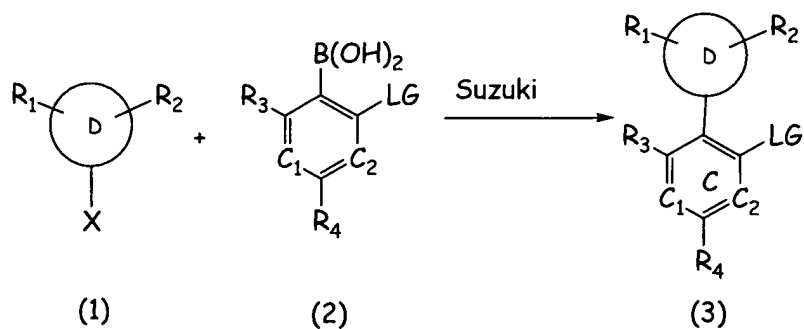
CHCl₃-clorofórmio

CH₂Cl₂, DCM-diclorometano, cloreto de metileno

DIBAL-hidreto de diisobutilalumínio

	DIEA,(iPr ₂ Net) -diisopropiletilamina
	DME -dimetoxietano
	DMF-dimetilformamida
	DMAP-4-dimetilaminopiridina
5	DMSO-sulfóxido de dimetila
	dppa-azida de difenilfosforila
	EDC-cloridrato de 1-(3-
	dimetilaminopropil)-3-
	etilcarbodiimida
10	Et ₂ O-éter dietílico
	EtOAcacetato de etila
	FBS-soro bovino fetal
	g, gm-grama
	h, hr-hora
15	HBr-ácido bromídrico
	HCl-ácido clorídrico
	HOBT-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂ -hidrogênio
	H ₂ O ₂ -peróxido de hidrogênio
20	HATU -tetrametilurôniohexafluorofosfato de
	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-
	HPLC-cromatografia líquida de pressão
	elevada
	IPA, IpOH-álcool isopropílico
25	K ₂ CO ₃ -carbonato de potássio
	MCPBA-ácido meta-cloroperbenzóico
	MgSO ₄ -sulfato de magnésio
	MeOH-metanol
	N ₂ -nitrogênio

	NaHCO ₃ -bicarbonato de sódio
	NaOH-hidróxido de sódio
	NaH-hidreto de sódio
	Na ₂ SO ₄ -sulfato de sódio
5	NH ₄ Cl-cloreto de amônio
	NH ₄ OH -cloreto de amônio
	NMP-N-metilpirrolidinona
	P(t-bu) ₃ -tri(terc-butil)fosfina
	PBS-solução salina tamponada com fosfato
10	Pd/C-paládio em carbono
	Pd(PPh ₃) ₄ - (0)trifenilfosfina tetraquis paládio
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ -dicloreto de di-cianofenila paládio
	Pd(OAc) ₂ -acetato de paládio
	Pd ₂ (dba) ₃ -bis(dibenzilidenoacetona) paládio
15	PyBop-hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tripirrolidino-fosfônio
	RT, rt-temperatura ambiente
	RBF-frasco de fundo redondo
	rac-BINAP-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftila
20	TBTU-tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio
	TEA, Et ₃ N-trietilamina
	TFA-ácido trifluoroacético
	THF-tetrahidrofurano
25	<u>Esquema 1</u>

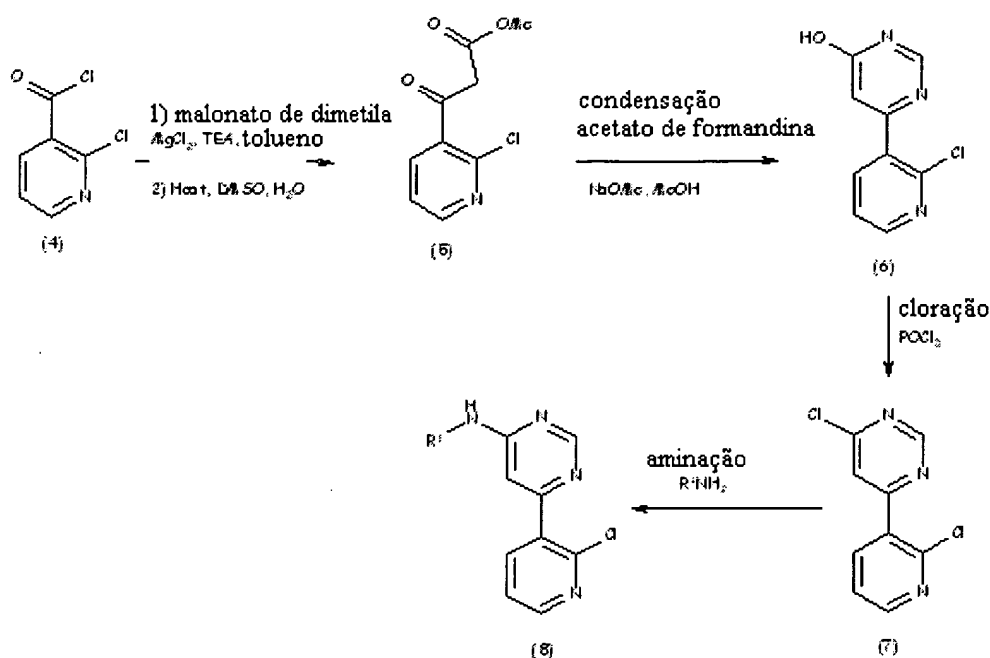


O sistema de anel biarila (3), incluindo piridil-piridinas substituídas ou não substituídas (onde os anéis C e D são ambos piridinas), piridil-pirimidinas (onde um dos anéis C e D é uma piridina e o outro é uma pirimidina), piridil triazinas (onde D é uma triazina), pirimidil-pirimidinas e pirimidil-triazinas (onde o anel D é uma triazina) e os anéis C e o anel D de 5 membros, geralmente referidos aqui como a porção de anel C-D dos compostos de fórmulas I - III podem ser preparados de acordo com o método geralmente descrito no esquema 1. Como mostrado, a metodologia de copulação de Suzuki utilizando um halogeneto de arila (1) onde X é um halogeneto como iodeto, brometo ou cloreto, e um borinato de arila (2) na presença de paládio, como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, e uma base fraca, como um Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou NaHCO_3 em um solvente polar como DME pode ser usado para sintetizar o composto (3). LG é um grupo de saída conhecido, como F, Br, I ou Cl. Similarmente, outros métodos de copulação de arila conhecidos, como o uso de técnicas de copulação de estannanos, zincatos e cobre também são apropriados para preparar o composto (3).

Em um modo similar, anéis C-D fenil-piridinas, fenil-pirimidinas e fenil-triazina dos compostos de fórmulas I - III, também podem ser preparados de acordo com Suzuki ou outros métodos químicos de metalação, em que o borinato de arila (2) é um borinato de fenila substituído desejável, como descrito no esquema 1.

Alternativamente, sistemas de anel C-D piridil pirimidinas substituídos por amino (8) podem ser preparados de acordo com o método mostrado no esquema 2.

Esquema 2

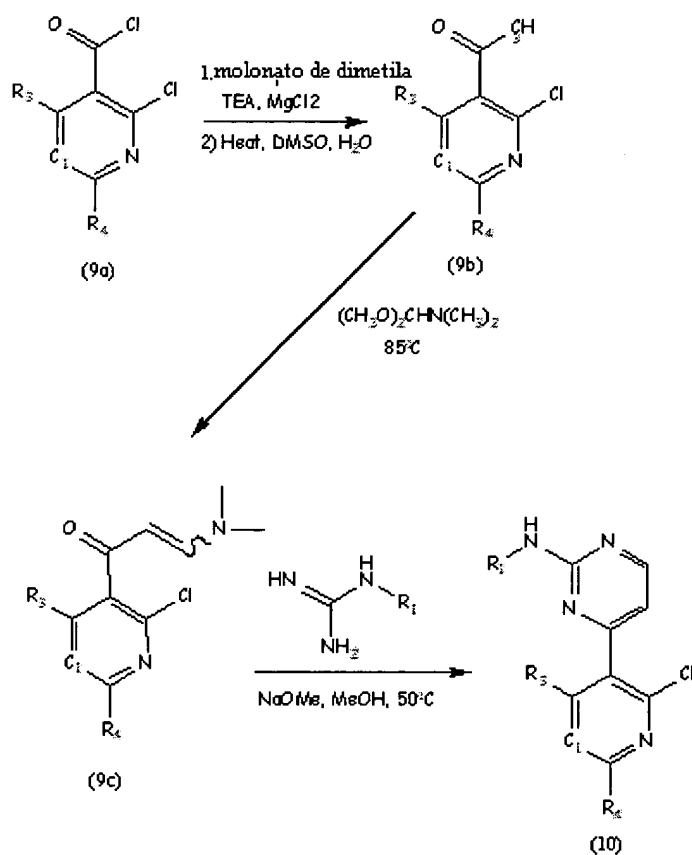


Cloretos de ácido cloro- nicotínico (4) podem ser tratados com malonato de dimetila na presença de uma base apropriada e MgCl para formar intermediário (5). Composto (5) pode ser ciclizado para formar o composto pirimidil-piridina substituído por hidroxila (6), na presença de base apropriada e acetato de formamidina. Grupos amino- R^1 desejáveis podem ser instalados na 3 posição do anel D 4,6-pirimidina por tratando-se simplesmente composto (7) com uma amina primária ou secundária, tendo a substituição desejada, com calor sob as condições mais suaves do que as requeridas para deslocar o cloreto de piridila de composto (6). Além disso, composto (6) pode ser tratado com cloreto de p-tolueno sulfonila, ou outros reagentes ativantes similares para tornar o grupo pirimidina hidroxila em um grupo de saída apropriado (LG) por deslocamento com um nucleófilo suficientemente reativo desejado, incluindo aminas, enxofre, e nucleófilos de oxigênio. Também, o composto (6) pode ser tratado com uma base suficientemente forte para desprotonar o próton hidroxila a fim de alquilar o grupo hidroxila, e assim formar um éter, porção alcóxi, e outros. Além disso, o composto (6) pode ser convertido para o tiol correspondente utilizando reações e técnicas conhecidas na técnica. Este tiol (não mostrado) pode então ser convertido em grupos R^1 tio- ligados

correspondentes. Além disso, o composto (7) pode ser tratado com amônia para dar o aduto amino, que então pode ser alquilado, acilado, ou de outra forma substituído com um grupo desejado. Tais métodos são conhecidos para os versados na técnica, e são descritos em Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4^a. edição (1992), cuja descrição é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

O 2,4-regioisômero das piridil-pirimidinas acima também pode ser obtido usando o seguinte esquema 3.

Esquema 3

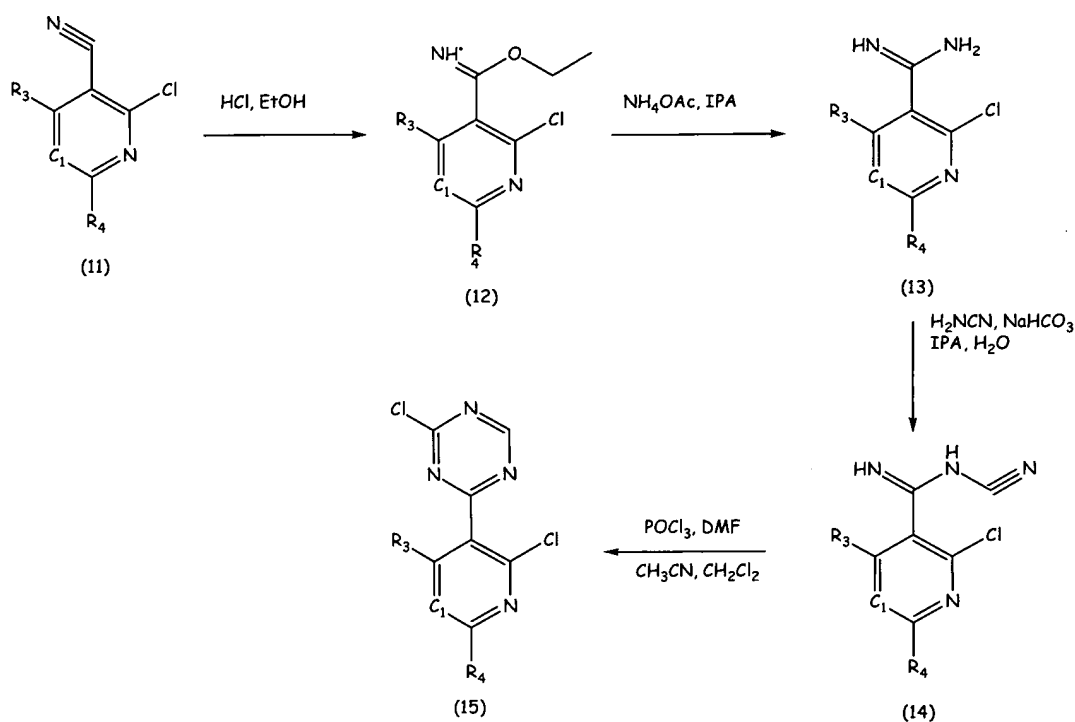


Composto (10) pode ser feito por tratamento do cloreto de ácido de composto (9a) (anel C) e sua conversão em metil cetona correspondente (9b) seguido por tratamento com dimetil formamida dimetilacetal para obter a enaminona correspondente (9c). Então guanidina.HCl substituída pode ser tratada com uma base apropriada, como metóxido de sódio, durante um período de tempo anterior à exposição da

mistura de guanidina à enaminona (9c) para formar a piridil pirimidina (10). Este método permite que os grupos R^1 desejados sejam instalados antes do fechamento do anel. Deve-se tomar cuidado para limitar os grupos R^1 neste método aos que não iriam interferir com ou reagir durante a formação de intermediários 9a-9c e também o fechamento do anel para formar o composto (10), como apreciado pelo versado na técnica.

Alternativamente, o composto (9c) pode ser tratado com guanidina.HCl na presença de NaOH em isopropanol para dar o anel D 3-amino-pirimidina correspondente (não mostrado, onde R^1 é NH_2). A posição R^1 deste intermediário pode ser modificada usando métodos de alquilação redutivos com aldeídos correspondentes, métodos de acilação, e outros grupos, por métodos apreciados pelo versado na técnica, para instalar os grupos desejados nesta posição no anel D de compostos de fórmulas I-III. Alternativamente, a 3-aminopirimidina pode ser convertida em 3-fluoropirimidina com uso de nitrato de t-butila e HF.piridina, e o fluoreto então deslocado com um grupo R^1 desejado como NH_2R , OR e SR. Esta última técnica também pode ser usada para converter amino-triazinas nas fluoro-triazinas correspondentes.

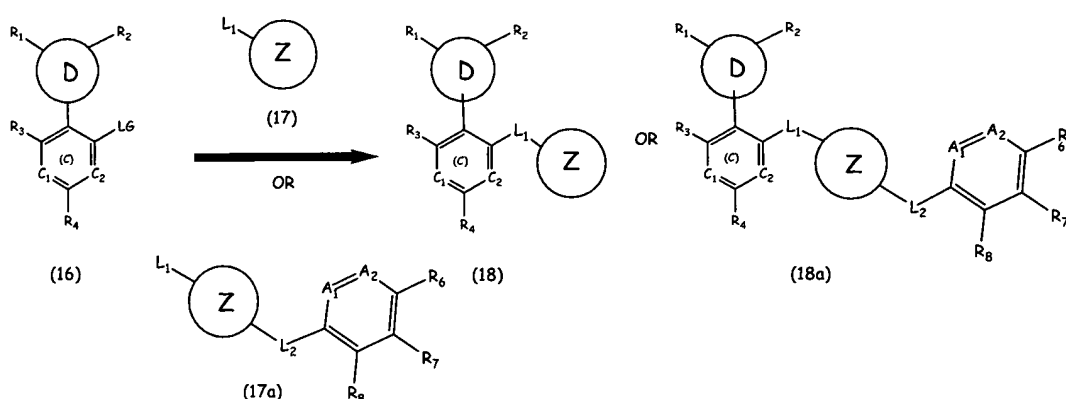
Similarmente, os sistemas de anel biarila C-D piridil-triazinas podem ser obtidos usando o método de esquema 4.

Esquema 4

Em um modo similar ao método ilustrado e descrito no esquema 2, grupos R^1 amino desejáveis podem ser instalados na posição 3 e um anel D triazina por tratamento do composto (15) com uma amina primária ou secundária, tendo a substituição desejada, com calor sob as condições menos ativas do que requerido para deslocar o cloreto de piridila de composto (15).

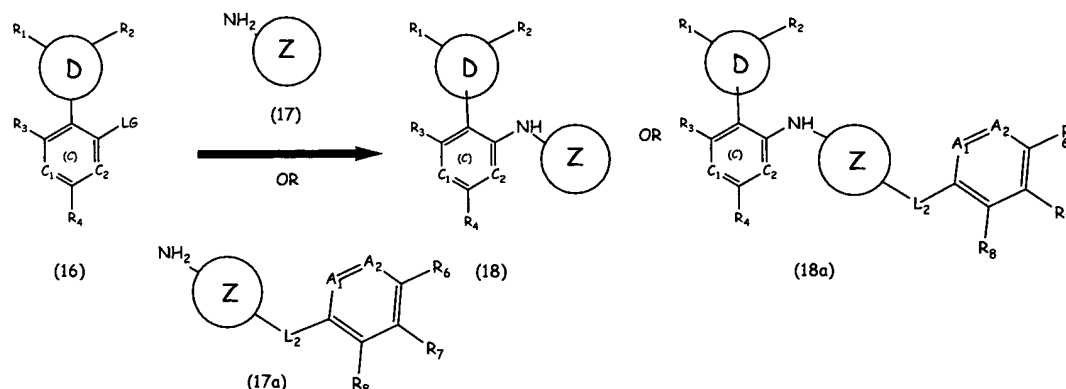
A porção de anel C-D dos compostos de fórmulas I - III pode ser fixada no anel B de composto (17 – ver esquema 5 abaixo) por um número de métodos convencionais conhecidos na técnica, como descrito em March. Os métodos apropriados são ilustrados nos esquemas 5 e 6 abaixo.

Esquema 5



Como mostrado no esquema 5, composto (18 ou 18a) compreendendo éteres biarílicos e tiois (onde $L^1 = O$ e S , respectivamente) podem ser preparados por reação do composto (16) (onde LG é um grupo de saída, como um halogeneto, como um cloro ou bromo) com um composto fenila nucleofílico (17) em que L^1 é um nucleófilo apropriado, como NHR ou NH_2 (esquema 6), OH , SH ou nucleófilo de carbono, suficiente para deslocar o cloreto de anel C de composto (16). Por exemplo, fenóis ($L^1 = O$) e tiois ($L^1 = S$) podem ser copulados com cloretos de arila ativados para formar os éteres biarílicos e tiois (composto 18) usando bases fracas como TEA, ou bases orgânicas como Cs_2CO_3 , em DMSO em temperaturas elevadas, como na faixa de cerca de 70 °C a cerca de 130 °C. Similarmente, esta transformação também pode ser realizada em NMP a cerca de 200 °C em um microondas.

Esquema 6

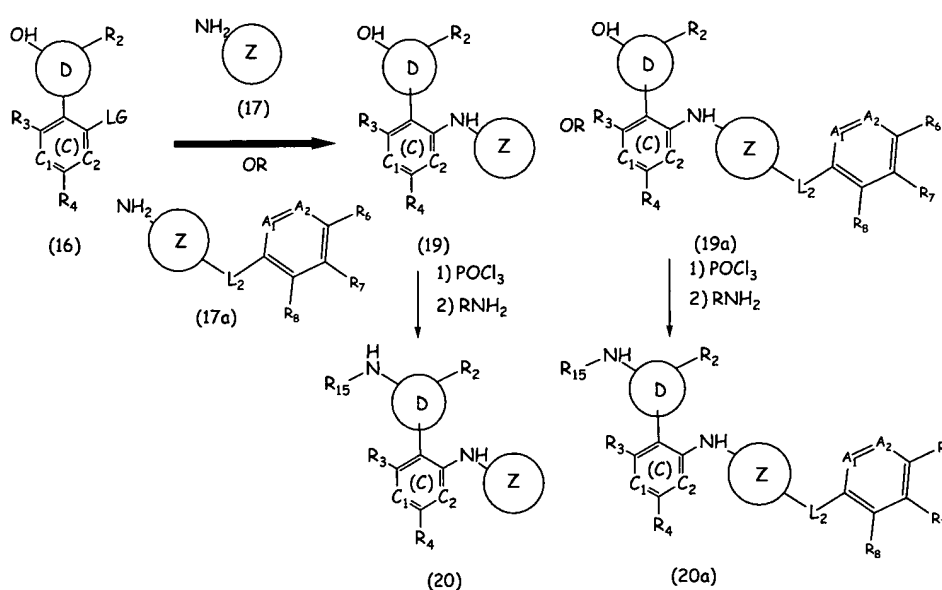


Anilinas (composto 17 ou 17a) podem ser copuladas com cloretos de arila ativados (composto 16) para formar biaril anilinas (composto

18 ou 18a) usando catálise Pd ou $\text{NEt}_3 \cdot \text{TFA}$ sob condições apropriadas, que podem ou não podem requerer a entrada de calor.

Alternativamente, e com referência ao esquema 2, onde alguns grupos R^1 e/ou R^2 impedem ou limitam a capacidade para copular o anel C em anel B via o método de deslocamento nucleofílico descrito acima, a copulação do anel B-C pode ser obtida a partir do composto intermediário (6) no esquema 2 como a seguir no esquema 7.

Esquema 7

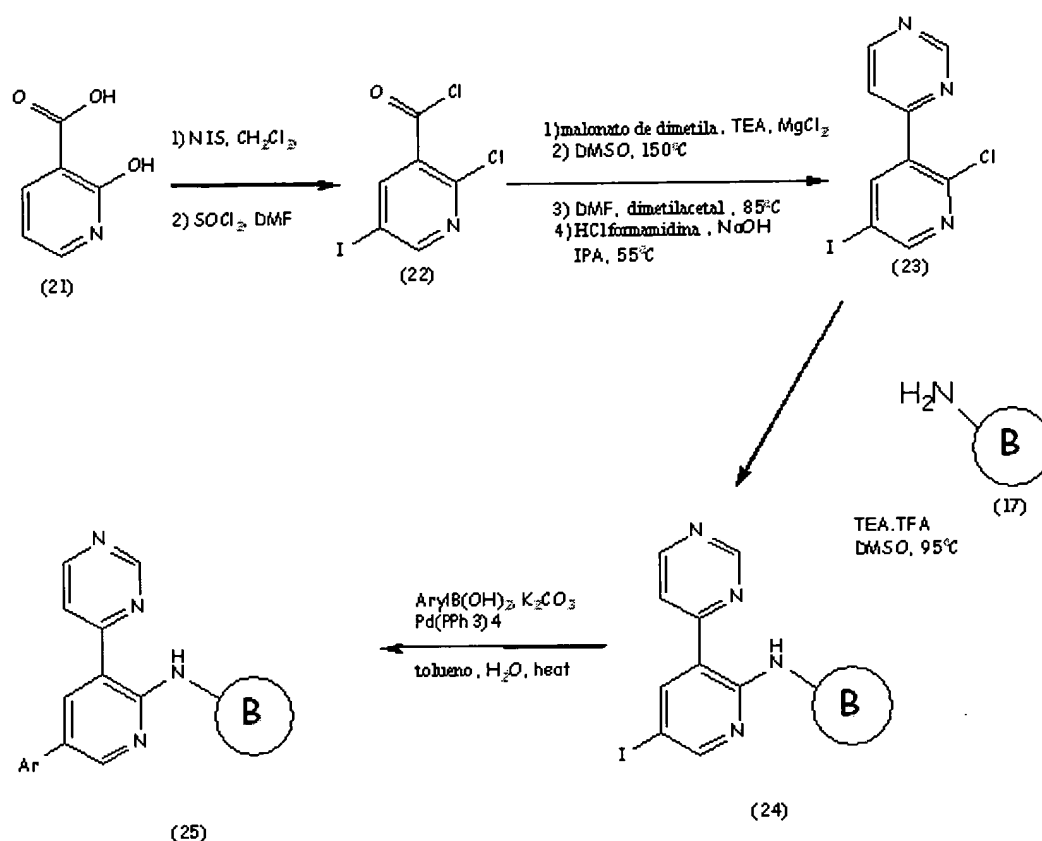


Como mostrado, o composto (16) pode ser primeiro reagido com a espécie nucleofílica de anel B desejada antes da conversão no grupo hidroxila de anel D para o cloreto correspondente para deslocamento subsequente com uma amina, ou outro grupo R^{15} desejado.

Compostos da invenção (fórmulas I – III) em que D é CR^{12} podem ser preparados pelo método geral mostrado no esquema 8.

Compostos da invenção (fórmulas I – III) em que C^1 é CR^{10} podem ser preparados pelo método geral mostrado no esquema 8.

Esquema 8



Como mostrado, ácido 2-hidroxinicotínico comercialmente disponível pode ser iodado e submetido a cloreto de tionila de acordo com o procedimento descrito em Elworthy et al., J. Med. Chem, 40(17): 2674 - 2687 (1997), cuja descrição é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Conversão do intermediário iodado (composto 22) para a pirimidina correspondente (composto 23) prossegue como descrito acima no esquema 2. Após deslocamento do cloreto de piridila (composto 23) com uma anilina (composto 17) para formar o composto (24), copulação mediada por Pd(0) com um boronato de arila na presença de base suave, como carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio, em tolueno, dá o composto (25), e aril piridil pirimidina. Composto (25) também pode ser preparado usando estanoanos ou zincatos correspondentes, como conhecido na técnica.

Alternativamente, os grupos R^{10} desejados podem ser instalados sobre o anel C via o iodeto, usando métodos convencionais (não mostrados), como apreciado pelo versado na técnica.

Alternativamente, o grupo arila desejado pode ser instalado no anel C (composto 20) mesmo antes de construir o fragmento do anel D-C de compostos de fórmulas I - III. Por exemplo, Church et al. descrevem a síntese de 5-aril-2-cloropiridinas de ácidos fenilacéticos em J. Org. Chem., 60: 3750 - 3758 (1995), cuja descrição é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Os exemplos descritos abaixo representam os métodos exemplares de sintetizar ou preparar os compostos desejados de fórmulas I - III, intermediários e blocos de construção de partida dos mesmos, incluindo os anéis A, anéis B, anéis A-B, anéis C-D, anéis B-C-D exemplares e fragmentos dos mesmos. Deve ser notado que estes métodos são apenas exemplos representativos e outros métodos alternativos convencionais, conhecidos ou desenvolvidos também podem ser usados. Deve ser também apreciado que os compostos exemplares são apenas para fins ilustrativos apenas e não devem ser construídos como limitado o escopo da invenção de qualquer modo.

Métodos analíticos:

Salvo indicado em contrário, todas análises HPLC foram realizadas em um sistema Agilent Modelo 1100 com uma coluna de fase reversa Agilent Technologies Zorbax SB-C₈(5 µ) (4,6 x 150 mm; Peça no. 883975-906) realizada a 30 °C com uma taxa de fluxo de cerca de 1,50 mL/min. A fase móvel usou solvente A (H₂O/0,1% TFA) e solvente B (AcCN/0,1% TFA) com um gradiente de 11 min de 5% a 100% AcCN. O gradiente foi seguido por um retorno de 2 min a 5% AcCN e um re-equilíbrio de cerca de 2,5 minutos (lavagem).

Método LC-MS:

As amostras foram realizadas em um sistema LC-MSD da Agilent modelo 1100 com uma coluna de fase reversa da Agilent Technologies XDB-C₈ (3,5 µ) (4,6 x 75 mm) a 30 °C. A taxa de fluxo foi

5

5

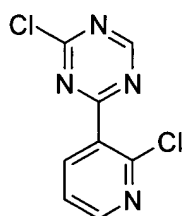
Método HPLC preparativo:

10

Espetros de RMN de prótons:

15

Exemplo 1



Síntese de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il) -[1,3,5] triazina

Etapa 1: Preparação de 2-cloro-nicotinamidina

25

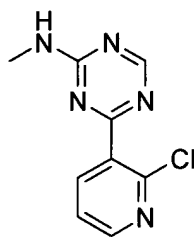
durante 3 h e a mistura foi selada e refrigerada (a cerca de 8 °C) durante a noite. Após concentração, o resíduo foi agitado com acetato de amônio (5,5 g) em 100 mL de IpOH. Após 12 h, o pH foi ajustado a 9 (de 4) usando uma solução de NH₄OH concentrado, e a agitação continuou mais dois dias. A
 5 mistura foi concentrada e purificada por cromatografia flash (10:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH). Trituração em tBuOMe/IpOH quente removeu algum produto lateral de amida residual para dar o produto como um sólido branco.

Etapa 2: Preparação de amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida
 10 metilcianamida

2-Cloro-nicotinamidina foi colocada em suspensão em 10 mL de IpOH com 500 mg de cianamida sólida e os sólidos agitados foram dissolvidos por adição de 5% de NaHCO₃ aquoso (30 mL). Após dois dias de agitação, a amino-(2-cloro-piridin-3-il) -metilcianamida foi isolada por
 15 extração de EtOAc da mistura de reação aquosa seguido por cromatografia flash usando 95:5:0,5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH. MS m/z = 181 [M+H]⁺. Calculado para C₇H₆N₄Cl: 181,03.

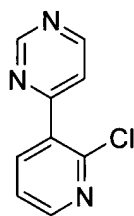
Etapa 3: Preparação de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il) -[1,3,5]triazina

20 Amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida (3,5 g) foi adicionada como um sólido a uma solução a 0 °C com agitação, de POCl₃ (2,3 ml, 25 mmol) e DMF (1,9 mL, 25 mmol) em 100 mL AcCN. A solução límpida foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Tolueno (40 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrada. O resíduo foi imediatamente
 25 filtrado através de um tampão de 200 g de sílica (carga em 10:1 CH₂Cl₂/IpOH, eluindo com 10:1 -> 4:1 hexano/t-BuOMe). Concentração forneceu 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5] triazina como um sólido branco. MS m/z = 227 [M+H]⁺. Calculado para C₈H₄Cl₂N₄: 225,98.

Exemplo 2

Síntese de [4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2-ila] -metil-
amina

A 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5] triazina (10,0 g, 44,0
mmol) em 55 mL de cloreto de metileno foi adicionada metilamina (45 ml,
88,0 mmol) como uma solução de 2,0 M em THF a 0 °C. Após agitação em
temperatura ambiente durante 18 h, a mistura foi diluída com acetona e
filtrada através de um tampão de sílica gel e concentrada para dar o produto
desejado. MS $m/z = 222 [M+H]^+$. Calculado para $C_9H_8ClN_5$: 221,65.

Exemplo 3

Síntese de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina

Etapas 1. Preparação de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-
dimetilamino-propenona

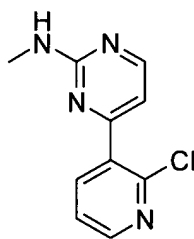
1-(2-Cloro-piridin-3-il)-etanona (21,7 g, 139 mmol) em 46 mL
de N,N-dimetilformamida, dimetil acetal (42 g, 350 mmol) foi aquecida sob
um tubo de secagem a 85 °C durante 1,5 h e concentrada. O resíduo foi
purificado por cromatografia de filtração com sucção (usando 150 g de sílica
em um funil Buchner, com coleta rápida de frações eluindo com 10:1 e então
5:1 $CH_2Cl_2/IpOH$) para dar produto sólido amarelo. MS $m/z = 211 [M+H]^+$.

Calculado para $C_{10}H_{11}ClN_2O$: 210,66.

Etapas 2. Preparação de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina

Metóxido de sódio foi gerado durante um período de 1,5 h pela adição intermitente de pedaços pequenos de metal de sódio (8,3 g total, 360 mmol) a 400 mL de metanol seco sob N₂ em temperatura ambiente, usando um banho de 500 mL de IpOH em temperatura ambiente como uma imersão em calor. Acetato de formamidina (42,7 g, 410 mmol) foi adicionado, seguido dez minutos depois pela enaminona (30,6 g, 146 mmol). A reação foi agitada durante a noite sob um balão carregado com N₂ em uma temperatura interna de 40 °C. Após 20 h, a mistura foi agitada a 48 °C durante 4 h. Acetato de formamidina adicional (7,0 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a 44 °C. A mistura foi concentrada por evaporador rotativo, tomado em acetato de etila e extraída com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada aquosa foi retro-extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas (1,2 L) foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash de filtração a vácuo (300 g silica) em 3:1 a 2:1 hexano/EtOAc para dar produto sólido branco. MS m/z = 192 [M+H]⁺. Calculado para C₉H₆ClN₃: 191,62.

Exemplo 4



Síntese de 4-(2-cloropiridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina

Etapa 1. Preparação de 1-(2-cloro-piridin-3-il) -3-dimetilamino-propenona

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no exemplo 3, etapa 1.

Etapa 2. Preparação de 4-(2-cloropiridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina

Metal de sódio (3,40 g, 148 mmol) foi adicionado durante ~10

minutos a 180 mL de MeOH em temperatura ambiente e deixado agitar durante um adicional de 30 minutos para gerar metóxido de sódio. HCl de guanidina de metila (20,0 g, 182 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos antes de 1-(2-cloro-piridin-3-il) -3-dimetilamino-propenona (12,0 g, 57 mmol) ser adicionada. Um condensador de ar foi fixado e a mistura foi aquecida a 50°C durante 23 horas. Parte do MeOH foi removido por evaporação rotativa e o sólido resultante foi filtrado e lavado com bicarbonato de sódio saturado e água. O produto desejado foi obtido como um sólido branco penugento após secagem. MS $m/z = 221$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{10}H_9ClN_4$: 220,66.

Exemplo 5

4-(2,5-Dicloropiridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina

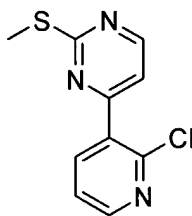
O composto título foi preparado em um modo análogo ao descrito no exemplo 4. MS $m/z = 255, 257$ $[M+H]^+$; Calculado para $C_{10}H_8Cl_2N_4$: 255,11.

Exemplo 6

4-(2-Cloropiridin-3-il) -5-fluoro-N-metilpirimidin-2-amina

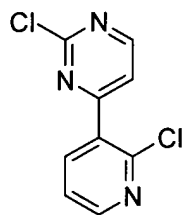
O composto título foi preparado em um modo análogo ao descrito no exemplo 4. MS $m/z = 238$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{10}H_8ClFN_4$: 238,65.

Exemplo 7



Síntese de 4-(2-cloropiridin-3-il) -2-(metiltio) pirimidina

Exemplo 8

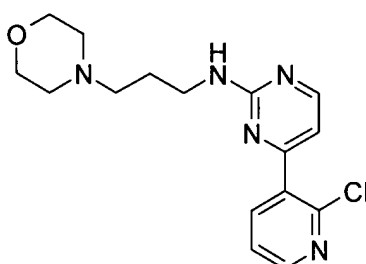


Síntese de 2-cloro-4-(2-cloropiridin-3-il) pirimidina

A 2,4-dicloropirimidina (2,00 g, 13,4 mmol), ácido 2-cloropiridina-3-borônico (3,16 g, 20,1 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,55 g, 1,30 mmol), foi adicionado DME (30,0 mL) e 1 M de NaHCO_3 (13,0 mL). A
 5 mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante 17 horas, então diluída com EtOAc e extraída com carbonato de sódio saturado, água, e salmoura. Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O sólido resultante foi triturado com éter e secado para dar o produto desejado. MS $m/z = 226$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_4$: 225,12.

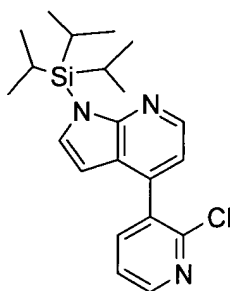
10

Exemplo 9



Síntese de 4-(2-cloropiridin-3-il) -N-(3-morfolinopropil) pirimidin-2-amina

A 2-cloro-4-(2-cloropiridin-3-il) pirimidina (100 mg, 0,44 mmol) e carbonato de potássio (122 mg, 0,88 mmol) foi adicionado DMSO
 15 (1,0 mL) e 3-morfolinopropan-1-amina (77 mg, 0,53 mmol). A mistura resultante foi aquecida durante 15 horas a 80 °C. A reação resfriada foi diluída com EtOAc e extraída com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o produto desejado como um óleo amarelo. MS $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$: 333,84.

Exemplo 10

Síntese de 4-(2-cloropiridina-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[2,3,b]piridina

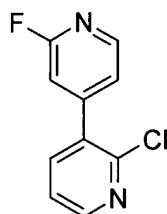
Etapa 1. Preparação de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina

Hidreto de sódio (880 mg, 22 mmol, 1,1 equiv, 60% em óleo mineral) foi lavado com 15 mL de hexanos secos sob uma atmosfera de argônio. O hexano foi removido e substituído com 40 mL de THF. 4-Cloro-7-azaindol foi adicionado em porções à suspensão de hidreto de sódio. A suspensão foi agitada até a evolução de gás cessar. Triisopropilclorosilano (3 g, 20 mmol, 1 equiv) foi adicionado via seringa. A reação foi colocada em um banho de óleo preaquecido a 80 °C e monitorada por LC-MS e TLC. Após 3 horas, a reação foi resfriada em temperatura ambiente. A reação foi resfriada lentamente com NH₄Cl saturado. O produto foi extraído com hexanos e Et₂O. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, e concentradas. O resíduo foi passado através de um tampão de sílica gel com a ajuda de hexanos para remover os pontos de linha de base. O filtrado foi concentrado para dar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina como um óleo incolor viscoso. ¹H RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃) ppm: 8,14 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5, 0,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 1,87 (sept, J = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,3 Hz, 18H).

Etapa 2. Preparação de 4-(2-cloropiridina-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[2,3,b]piridina

4-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,03 g, 16,3 mmol, 1 equiv), ácido 2-cloropiridina-3-borônico (4,36 g, 27,7 mmol, 1,7 equiv), acetato de paládio (183 mg, 0,815 mmol, 5 mol%), 2-(diciclohexilfosfino) bifenila (571 mg, 1,63 mmol, 10 mol%), e K₃PO₄ anidro
 5 finamente triturado (10,4 g, 48,9 mmol, 3 equiv) foram adicionados em um tubo selado. O tubo foi purgado com argônio durante 5 minutos. Dioxano (30 mL) foi adicionado via seringa sob um fluxo de argônio positivo. O tubo foi selado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Então o tubo foi colocado em um banho de óleo preaquecido a 110 °C durante
 10 2 h. A reação foi resfriada em temperatura ambiente. O teor foi filtrado através de um tampão de celite com a ajuda de éter dietílico. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna usando uma mistura de 95:5 Hex:Et₂O como eluente. O produto, 4-(2-cloropiridina-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3,b]piridina foi obtido
 15 como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃) ppm: 8,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 1,89 (sept, J = 7,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 18H).

Exemplo 11



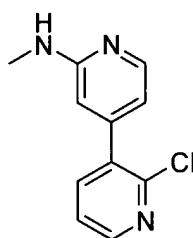
20 Síntese de 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinila

A 2-fluoro-4-iodopiridina (9,45 g, 42,4 mmol), ácido 2-cloropiridina-3-borônico (10,0 g, 63,5 mmol), Na₂CO₃ (13,5 g, 127 mmol), Pd(OAc)₂ (480 mg, 2,12 mmol) e P(tBu)₃•HBF₄ (1,23 g, 4,24 mmol) foram adicionados dioxano (125 mL) e água (45 mL). A mistura foi aquecida
 25 durante a noite a 100 °C em um tubo selado. A mistura resultante foi diluída

com EtOAc e extraída com água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O sólido resultante foi triturado com n-hexanos e secado para dar 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinila. MS m/z = 209 [M+1]⁺. Calculado para C₁₀H₆ClFN₂: 208,62.

5

Exemplo 12

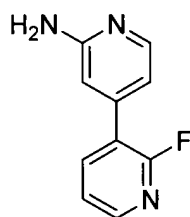


Síntese de (2-cloro-[3,4']bipiridinila-2'-il)-metil-amina

A 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinila (5,30 g, 25,4 mmol), cloridrato de metilamina (9,00 g, 133 mmol) e K₂CO₃ (28,1 g, 203 mmol) foi adicionado DMSO (70 mL). A mistura foi aquecida durante a noite a 80 °C em um tubo selado. A mistura resfriada foi diluída com água (300 mL) e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e secado para dar (2-cloro-[3,4']bipiridinila-2'-il)-metil-amina. MS m/z = 220 [M+1]⁺. Calculado para C₁₁H₁₀ClN₃: 219,68.

10

Exemplo 13



15

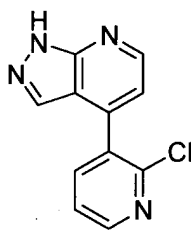
Síntese de 4-(2-fluoropiridin-3-il) piridin-2-amina

Um vaso de pressão foi carregado com 6,35 mL de água e desgasificado com nitrogênio durante 0,5 h. Para este vaso foi adicionado acetato de potássio (2,31 g, 23,5 mmol), ácido 2-fluoropiridina-3-borônico (2,48 g, 17,6 mmol), 4-cloropiridin-2-amina (1,51g, 11,7 mmol), dicloro-bis(di-terc-butilfenilfosfino)Pd(II) (0,146 g, 0,235 mmol) e 58,5 mL CH₃CN. A mistura foi purgada sob nitrogênio durante vários minutos adicionais, e o

20

frasco de pressão foi selado. A mistura de reação foi aquecida a 85 °C durante 15 h. Quando do resfriamento as camadas foram separadas, e a porção orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada. O sólido resultante foi triturado com acetato de etila/éter dietílico para dar 4-(2-fluoropiridin-3-il) piridin-2-amina como um sólido castanho. MS m/z = 190 [M+H]⁺. Calculado para C₁₀H₈FN₃: 189,19.

Exemplo 14



Síntese de 4-(2-cloropiridin-3-il) -1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Etapa 1. Preparação de 4-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A 2-fluoro-4-iodonicotinaldeído (11,33g, 45,1mmol) em THF (200 mL) foi adicionada hidrazina (5,67ml, 181mmol) em gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5 h. A reação foi concentrada, diluída com 10:1 acetona/MeOH e filtrada através de um chumaço de sílica gel. A maior parte do solvente a vácuo foi removida, então diluído com alguns hexanos e sólido resultante filtrado. Secado para dar 4-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina como um sólido branco indefinido. MS m/z = 246 [M+1]⁺. Calculado para C₆H₄IN₃: 245,02.

Etapa 2. Preparação de terc-butila 4-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato

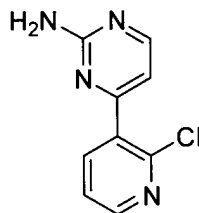
A 4-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,110 g, 4,53mmol), dicarbonato de di-t-butila (1,09g, 4,98 mmol), e N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,277g, 2,27mmol) foi adicionado cloreto de metileno (15mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 15 h, diluída com cloreto de metileno e extraída com

bicarbonato de sódio saturado. Os orgânicos secados sobre sulfato de sódio, filtrados através de um chumaço de sílica gel usando 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂ e concentrados para dar 4-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido amarelo claro. ¹HRMN (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8,42 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 1,72 (s, 9H).

Etapa 3. Preparação de 4-(2-cloropiridin-3-il) -1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A 4-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 2,90 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-ilborônico (1,14 g, 7,24 mmol), e carbonato de sódio (1,23 g, 11,6 mmol) foram adicionados dioxano (10 mL) e água (4 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, então tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (0,084 g, 0,290 mmol) e acetato de paládio (II) (0,033 g, 0,145 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 100 °C em um tubo selado durante 23 horas. A reação foi diluída com EtOAc e extraída com 1N de bicarbonato de sódio. Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel ISCO (10-90% EtOAc/hexanos; 80 g coluna) e frações de produto foram concentradas para dar 4-(2-cloropiridin-3-il) -1H-pirazolo[3,4-b]piridina como um sólido branco. MS m/z = 231 [M+1]⁺. Calculado para C₁₁H₇ClN₄: 230,66.

Exemplo 15

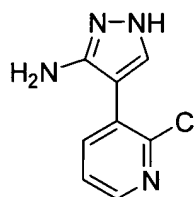


Síntese de 4-(2-cloropiridin-3-il) pirimidin-2-amina

Em um frasco de fundo redondo de 500 mL e purgado com argônio colocado em um banho de isopropanol, foi adicionado metal de sódio

(3,40 g, 148 mmol) lentamente em metanol (180 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos. Para isto foi adicionado cloridrato de guanidina (12,0 mL, 182 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por adição de
 5 (E)-1-(2-cloropiridin-3-il)-3-dimetilamino)prop-2-en-1-ona (12,0 g, 57,0 mmol), condensador de ar fixado, movimentando-se a reação para um banho de óleo, onde ela foi aquecida a cerca de 50 °C durante 24 h. Aproximadamente metade do metanol foi evaporada sob pressão reduzida e os sólidos foram filtrados sob vácuo, então lavados com NaHCO₃ saturado e
 10 H₂O, secados ao ar para dar 4-(2-cloropiridin-3-il) pirimidin-2-amina como um sólido branco indefinido. MS m/z = 207 [M+1]⁺. Calculado para C₉H₇ClN₄: 206,63.

Exemplo 16



Síntese de 4-(2-cloropiridin-3-il) -1H-pirazol-3-amina

15 Etapa 1. Preparação de (2-cloropiridin-3-il) metanol

A uma solução agitada de ácido 2-cloronicotínico (8,00 g, 51,0 mmol) em THF (120 mL) a 0°C sob nitrogênio foi lentamente adicionado tetrahydroaluminato de lítio (51 mL, 51 mmol) durante cinco minutos. A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 2 h e foi
 20 monitorada por TLC. A reação foi resfriada bruscamente por adição de quantidades pequenas de gelo seguido por água. O produto extraído em EtOAc, lavado 2 X H₂O, 1 X NaCl, secado com Mg₂SO₄, filtrado através de um funil de vidro fritado, e concentrado a solução para dar (2-cloropiridin-3-il) metanol como um óleo laranja. Usado sem outra purificação.

25 Etapa 2. Preparação de 3-(bromometil)-2-cloropiridina

Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi dissolvido (2-cloropiridin-3-il) metanol (6,7 g, 47 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL). A reação foi resfriada a 0°C , a qual foi lentamente adicionado tribromofosfina (4,8 mL, 51 mmol), e deixada aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente por adição de gelo, extraída em CH_2Cl_2 , lavada 1 X NaHCO_3 , 2 X H_2O , secada com Mg_2SO_4 , filtrada através de um funil de vidro fritado e o filtrado foi concentrado. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 15-45% de EtOAc/Hex. A fração de produto foi concentrada para dar 3-(bromometil)-2-cloropiridina como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 206, 208$ $[\text{M}+1]^+$. Calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClN}$: 206,47.

Etapa 3. Preparação de 2-(2-cloropiridin-3-il) acetonitrila

Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi dissolvida 3-(bromometil)-2-cloropiridina (7,2 g, 35 mmol) em MeOH (70 mL). A esta solução foi adicionado cianureto de sódio (3,4 g, 70 mmol), então um condensador de refluxo fixado, sendo a mistura agitada a 80°C , enquanto monitorando a reação por LCMS. Após cerca de 1,5 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada, diluída com EtOAc, quando então um sólido branco despedaçou. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com EtOAc. O filtrado orgânico foi concentrado para dar um sólido marrom avermelhado bruto. O sólido foi dissolvido em EtOAc, e purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 40-70% de EtOAc/Hexanos. As frações de produto foram concentradas para dar 2-(2-cloropiridin-3-il) acetonitrila como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 153$ $[\text{M}+1]^+$. Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2$: 152,58.

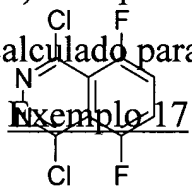
Etapa 4. Preparação de 2-(2-cloropiridin-3-il) -3-oxopropanonitrila

Uma solução de 2-(2-cloropiridin-3-il) acetonitrila (2,0 g, 13 mmol) em THF (5 mL) foi lentamente adicionada a uma suspensão de hidreto

de sódio, 60% em óleo mineral (1,31 g, 33,0 mmol) em THF (10 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante 15 minutos, e formato de etila (1,1 mL, 13 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente, e monitorada por LCMS. Ao completar, a reação foi extraída em EtOAc, os orgânicos lavados 2 X H₂O, secados com Mg₂SO₄, filtrados através de um funil de vidro fritado, e liofilizados para dar 2-(2-cloropiridin-3-il)-3-oxopropanonitrila como um sólido marrom avermelhado. O bruto foi usado sem outra purificação. MS m/z = 181 [M+1]⁺. Calculado para C₈H₅ClN₂O: 180,59.

10 Etapa 5. Preparação de 4-(2-cloropiridin-3-il) -1H-pirazol-3-amina

Em um tubo selado de 150 mL, adicionou-se 2-(2-cloropiridin-3-il)-3-oxopropanonitrila (2,5 g, 14 mmol), água (2,0 mL, 14 mmol), ácido acético (14 mL, 14 mmol), etanol (28 mL, 14 mmol), 1,4-dioxano (14 mL), e hidrazina anidra (0,40 mL, 14 mmol). A mistura foi agitada a 70 °C durante 20 minutos. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada. O concentrado foi extraído em EtOAc, lavado 1 X NaHCO₃, 1 X H₂O, secado sobre Mg₂SO₄, filtrado através de um funil de vidro fritado e concentrado. O bruto foi purificado usando cromatografia de fase reversa. O produto foi extraído em CH₂Cl₂, lavado 1 X NaHCO₃, 1 X H₂O, secado com Na₂SO₄, filtrado através de um funil de vidro fritado, concentrado para dar 4-(2-cloropiridin-3-il) -1H-pirazol-3-amina como um sólido castanho. MS m/z = 195 [M+1]⁺. Calculado para C₈H₇ClN₄: 194,62.



Síntese de 1,4-dicloro-5,8-difluoroftalazina

Etapa 1: Preparação de 5,8-difluoro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona

A 4,7-difluoroisobenzofuran-1,3-diona (1,00 g, 5,43 mmol) e

acetato de sódio (0,535 g, 6,52 mmol) foram adicionados água (14 mL), ácido acético (7,15 ml, 125 mmol) e hidrazina (0,205 ml, 6,52 mmol) (lentamente). Um condensador de água foi conectado e a mistura foi aquecida a refluxo durante 20 horas. Resfriada em temperatura ambiente e filtrado o sólido resultante. Lavado com água e secado para dar 5,8-difluoro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona como um sólido branco. MS $m/z = 199 [M+1]^+$. Calculado para $C_8H_4F_2N_2O_2$: 198,13.

Etapas 2: Preparação de 1,4-dicloro-5,8-difluoroftalazina

A 5,8-difluoro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (0,860 g, 4,34 mmol) foi adicionado oxicloreto de fósforo (4,05ml, 43,4 mmol). Um condensador de água foi conectado e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 15,5 horas. Resfriada a reação e concentrada a vácuo. Diluída a reação com cloreto de metileno e água gelada, então resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio sólido até o pH ficar básico. As camadas foram separadas e os orgânicos secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar 1,4-dicloro-5,8-difluoroftalazina como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 235, 237 [M+1]^+$. Calculado para $C_8H_2Cl_2F_2N_2$: 235,02.

Os seguintes intermediários foram preparados por um método análogo ao descrito no exemplo 17 acima.

Exemplo 18: 1,4-Dicloro-6,7-difluoroftalazina

MS $m/z = 235, 237 [M+1]^+$. Calculado para $C_8H_2Cl_2F_2N_2$: 235,02.

Exemplo 19: 5,8-Dicloropirido[3,2-d]piridazina

MS $m/z = 200, 202 [M+1]^+$. Calculado para $C_7H_3Cl_2N_3$: 200,03.

Exemplo 20: 1,4-Dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina.

MS $m/z = 189, 191 [M+1]^+$. Calculado para $C_7H_6Cl_2N_2$:

189,05.

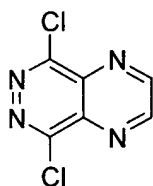
Exemplo 21: 1,4-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazina;MS m/z = 203, 205 $[M+1]^+$. Calculado para $C_8H_8Cl_2N_2$:

203,07.

5

Exemplo 22: 3,6-Dicloro-4,5-dimetilpiridazinaMS m/z = 177, 179 $[M+1]^+$. Calculado para $C_6H_6Cl_2N_2$:

177,03.

Exemplo 23

Síntese de 5,8-Dicloropirazino[2,3-d]piridazina

10

Etapla 1. Preparação de 6,7-dihidropirazino[2,3-d]piridazina-5,8-diona

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento de literatura (Paul, D. B. Aust. J. Chem. 1974, 27, 1331). Como descrito, anidrido de 2,3-pirazinadicarboxílico (5,00 g, 33,3 mmol), hidrato de hidrazina (2,8 g, 56 mmol), e ácido acético (40,4 ml, 33,3 mmol) foram misturados em temperatura ambiente. O precipitado branco despedaçou. A reação foi aquecida sob refluxo durante aproximadamente 20 min. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e os sólidos foram filtrados, lavados com água, e secados sob vácuo. O produto, 6,7-dihidropirazino[2,3-d]piridazina-5,8-diona foi obtido como sólido branco. ^1H RMN (Bruker, 400 MHz, D_2O) ppm: 8,87 (s, 2H).

20

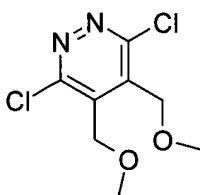
Etapla 2. Preparação de 5,8-dicloropirazino[2,3-d]piridazina

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento de literatura (Patel, N. R.; Castle, R. N. J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 512). Uma mistura de 6,7-dihidropirazino[2,3-d]piridazina-5,8-diona (2,50 g, 15,2 mmol), pentacloreto de fósforo (6,98 g, 33,5 mmol), e oxicloreto

25

de fósforo (39,8ml, 42,7mmol) foi adicionada em um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitador magnético. Um tubo de secagem foi fixado no topo do condensador. A reação foi aquecida a refluxo durante 8 h. Uma suspensão laranja foi formada. A reação foi resfriada em temperatura ambiente. O solvente foi azeotropicamente (tolueno) removido sob pressão reduzida para remover o excesso de POCl_3 . O resíduo escuro resultante foi tratado com gelo e basificado lentamente com Na_2CO_3 sólido. A solução aquosa foi extraída várias vezes com clorofórmio, os extratos combinados foram secados sobre MgSO_4 , filtrados, e concentrados para dar produto, 5,8-dicloropirazino[2,3-d]piridazina. ^1H RMN (Bruker, 400 MHz, CDCl_3) ppm: 9,24 (s, 2H).

Exemplo 24

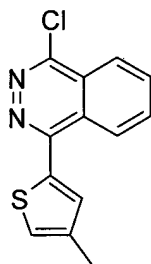


Síntese de 3,6-dicloro-4,5-bis(metoximetil) piridazina

O composto título foi obtido seguindo a referência da literatura: Samaritoni, J G, Org. Prep. Proced. Int. 20, 117 - 121, 1988. A uma mistura levemente heterogênea de ácido metoxiacético (3,6 ml, 47 mmol), nitrato de prata (0,57 g, 3,4 mmol), 3,6-dicloropiridazina (2,0 g, 13 mmol), e ácido sulfúrico concentrado (1,7 ml, 20 mmol) em 30 mL de água a 70 °C foi adicionado uma solução de persulfato de amônio (7,7 g, 34 mmol) em 15 mL de água em gotas durante cerca de 10 min. A mistura heterogênea foi deixada agitar durante 30 min, em cujo ponto ela foi despejada sobre gelo. Um sólido cinza pastoso estava presente. O material aquoso foi filtrado, e o filtrado frio foi basificado com hidróxido de amônio concentrado. A pH 10, a solução se tornou amarelo escuro. O material aquoso foi extraído três vezes com diclorometano, secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado a

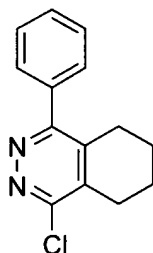
vácuo. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-40% de EtOAc/hexanos) para dar 3,6-dicloro-4,5-bis (metoximetil) piridazina como um sólido branco. MS $m/z = 237 [M+H]^+$. Calculado para $C_8H_{10}Cl_2N_2O_2$: 237,1.

5 Exemplo 25

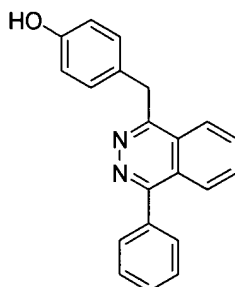


Síntese de 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il) ftalazina

1,4-Dicloroftalazina (1,40 g, 7,03 mmol), ácido 4-metiltiofen-2-ilborônico (999 mg, 7,03 mmol), e $PdCl_2(DPPF)$ (721 mg, 985 μ mol) foram adicionados a um tubo selado. O tubo foi purgado com argônio. Então
 10 carbonato de sódio (2,0 M em água) (7,74 ml, 15,5 mmol) e 1,4-dioxano (35,2 ml, 7,03 mmol) foram adicionados. O tubo foi selado, agitado em temperatura ambiente durante 5 min, e colocado em um banho de óleo preaquecido a 110 °C. Após 1 h, LC-MS mostrou produto e subproduto (copulação dupla), e dicloroftalazina SM. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada
 15 através de um chumaço de celite com a ajuda de EtOAc, concentrada, e carregada sobre a coluna. O produto foi purificado por cromatografia de coluna usando Hex para remover o ponto superior, então 80:20 Hex:EtOAc para coletar o produto. O produto, 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il) ftalazina, foi obtido como um sólido amarelo. LC-MS mostrou que o produto estava
 20 contaminado com uma quantidade pequena de dicloroftalazina SM e copulando de novo o subproduto. MS $m/z = 261 [M+1]^+$. Calculado para $C_{13}H_9ClN_2S$: 260,12.

Exemplo 26**Síntese de 1-cloro-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazina**

Dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (0,270 g, 0,369 mmol), ácido fenilborônico (0,900 g, 7,38 mmol) e 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazina (2,25 g, 11,1 mmol) foram combinados em um vaso selável de 150 mL sob argônio. 15 mL de dioxano e 2,0 M de carbonato de sódio aquoso (7,38 ml, 14,8 mmol) foram adicionados. O vaso foi selado e aquecido a 80 °C para dar uma reação marrom homogênea. Após 30 min, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e foi diluída com EtOAc, água, e salmoura. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo para dar um sólido vermelho. Isto foi tomado em diclorometano e purificado por cromatografia de sílica gel (0-60% EtOAc em hexanos) para dar 1-cloro-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazina como um sólido branco indefinido. MS m/z = 245 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2$: 244,7.

Exemplo 27**Síntese de 4-((4-fenilftalazin-1-il) metil) fenol**

Etapa 1. Preparação de 2-(2-(4-metoxifenil) acetil)-N-metilbenzamida

A 0°C, cloreto de (4-metoxibenzil) magnésio (0,25 M em THF) (37 ml, 9,3 mmol) foi adicionado a 2-metilisoindolina-1,3-diona (1,00 g, 6,2 mmol) em THF (3,0 mL) (Referência: Synthetic Comm. 2004, 34(7), 1301 - 1308). A mistura foi agitada a 0 °C durante 5 minutos, então resfriada
 5 bruscamente com 10 mL de água. A reação foi aquecida em temperatura ambiente e concentrada para dar 2-(2-(4-metoxifenil) acetil)-N-metilbenzamida como um sólido branco (bruto). O material foi realizado na próxima etapa sem outra purificação. MS m/z = 284 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{17}H_{17}NO_3$: 283,33.

10 Etapa 2: Preparação de 4-(4-metoxibenzil) ftalazin-1(2H)-ona

A 2-(2-(4-metoxifenil) acetil)-N-metilbenzamida (1,76 g, 6,20 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionada hidrazina (3,50 mL, 112 mmol). Um condensador de água foi conectado e a mistura foi aquecida a refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5 dias. Após concentração, a reação foi
 15 diluída com EtOAc e extraída com água. Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O bruto foi purificado por lavagem o sólido resultante com éter dietílico e filtração para dar 4-(4-metoxibenzil) pftalazin-1(2H)-ona como um sólido branco. MS m/z = 267 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_2$: 266,30.

20 Etapa 3. Preparação de 1-(4-metoxibenzil)-4-cloroftalazina

A 4-(4-metoxibenzil) ftalazin-1(2H)-ona (1,18 g, 4,43 mmol) foi adicionado oxiclreto de fósforo (4,13 ml, 44,3 mmol). Um condensador de água foi conectado e a mistura foi aquecida a refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 15 horas. A reação foi concentrada a vácuo, diluída com
 25 cloreto de metileno e água gelada, então resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio sólido até o pH se tornar básico e a evolução de gás cessar. As camadas foram separadas e as camada orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas através de um chumaço de sílica gel usando EtOAc e concentradas para dar 1-(4-metoxibenzil)-4-cloroftalazina como um

sólido laranja claro. MS $m/z = 285 [M+1]^+$. Calculado para $C_{16}H_{13}ClN_2O$: 284,75.

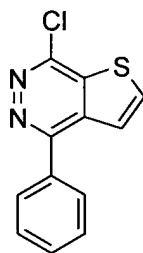
Etapa 4. Preparação de 1-(4-metoxibenzil)-4-fenilftalazina

Um dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfônio) ferroceno-paládio (0,046 g, 0,063 mmol), 1-(4-metoxibenzil)-4-cloroftalazina (0,360 g, 1,3 mmol), e ácido fenilborônico (0,39 g, 3,2 mmol) foram adicionados a dioxano (4,0 mL) e carbonato de sódio (2,0M, aq) (1,9 ml, 3,8 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 100 °C em um tubo selado durante 1 hora. A reação foi diluída com EtOAc e extraída com água e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas, e o bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel ISCO (10-100% EtOAc/hexanos, coluna 40 g). Concentradas as frações de produto para dar 1-(4-metoxibenzil)-4-fenilftalazina como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 327 [M+1]^+$. Calculado para $C_{22}H_{18}N_2O$: 326,40.

Etapa 5. Preparação de 4-((4-fenilftalazin-1-il) metil) fenol

A 1-(4-metoxibenzil)-4-fenilftalazina (0,240 g, 0,735 mmol) foi adicionado ácido acético (1,5 mL) seguido por ácido bromídrico a 48% (1,50 ml, 27,6 mmol). Um condensador de água foi conectado e a mistura foi aquecida a refluxo durante 3 horas. A reação foi diluída com água e neutralizada com 6 N de NaOH até pH~6. Filtrado o sólido resultante, lavado com água e secado para dar 4-((4-fenilftalazin-1-il) metil) fenol como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 313 [M+1]^+$. Calculado para $C_{21}H_{16}N_2O$: 312,37.

Exemplo 28



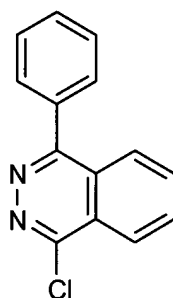
Etapa 1. Preparação de 4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-ona

A ácido 3-benzotiofeno-2-carboxílico (1,00 g, 4,31 mmol) e EtOH (15 mL) foi adicionada hidrazina (1,35 mL, 43,1 mmol). Um condensador de água foi conectado em um frasco de reação e a mistura foi aquecida a refluxo sob nitrogênio durante 3,5 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, os sólidos resultantes filtrados e lavados com água, e secados para dar 4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-ona como um sólido branco. MS $m/z = 229 [M+1]^+$. Calculado para $C_{12}H_8N_2OS$: 228,27.

Etapa 2. Preparação de 7-cloro-4-feniltieno[3,2-d]piridazina

A 4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-ona (0,714 g, 3,13 mmol) foi adicionado $POCl_3$ (2,92 mL, 31,3 mmol). Um condensador de água foi conectado em um frasco de reação e a mistura foi aquecida a refluxo durante 15,5 horas. A reação foi concentrada e diluída com CH_2Cl_2 e água gelada. A mistura foi basificada com bicarbonato de sódio sólido. As camadas orgânicas foram separadas e secadas sobre sulfato de sódio. Ao bruto residual após concentração, 50% de EtOAc foram adicionados e a solução foi filtrada através de um chumaço de sílica gel. A fração de produto foi concentrada para dar 7-cloro-4-feniltieno[3,2-d]piridazina como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 247 [M+1]^+$. Calculado para $C_{12}H_7N_2S$: 246,71.

Exemplo 29

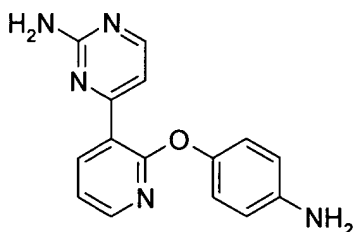


Síntese de 1-cloro-4-fenilftalazina

Uma mistura de tricloreto de fosforila (28,4 mL, 310 mmol) e 4-fenilftalazin-1(2H)-ona (13,8 g, 62,0 mmol) foi aquecida durante a noite com condensador de refluxo e o tubo de secagem em um banho a 130°C. A

solução homogênea laranja claro foi resfriada em temperatura ambiente e deixada permanecer durante vários dias. A reação foi despejada sobre gelo sob agitação cuidadosamente. A mistura resultante foi levada a pH 8 por adição de 6N NaOH cuidadosamente com adição de gelo para controlar a temperatura. O sólido branco indefinido resultante foi coletado por filtração, secado a ar, e secado a vácuo para dar como um sólido amarelo claro. 1-Cloro-4-fenilftalazina. MS $m/z = 241$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{14}H_9ClN_2$: 240,7.

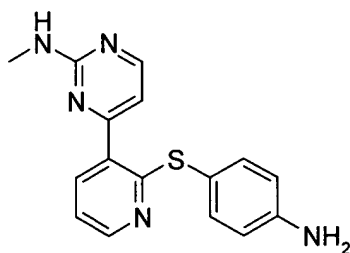
Exemplo 30



10 Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina

Para um tubo re-vedável, foram adicionados 4-aminofenol (1,3 g, 12 mmol), carbonato de cério (7,8 g, 24 mmol), e DMSO (16 ml, 0,75 M). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 5 minutos, e então 4-(2-cloropiridin-3-il) pirimidin-2-amina (2,5 g, 12 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 130 °C durante a noite. Ao completar, como julgado por LCMS, a mistura de reação foi deixada resfriar em temperatura ambiente e diluída com água. O precipitado resultante foi filtrado, e o sólido lavado com água e éter dietílico. O sólido foi então tomado em 9:1 CH_2Cl_2 :MeOH e passado através de um chumaço de sílica gel com 9:1 CH_2Cl_2 :MeOH como eluente. O solvente foi concentrado a vácuo para dar o produto desejado, 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina. MS $m/z = 280$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{15}H_{13}N_5O$: 279,30.

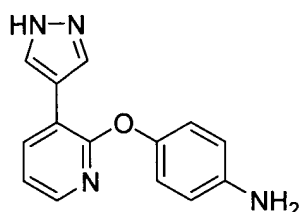
Exemplo 31



Síntese de 4-(2-((4-aminofenil) sulfanil) -3-piridinil)-N-metil-2-pirimidinamina

A 4-aminotiofenol (1,70 g, 13,6 mmol) e Cs_2CO_3 (8,90 g, 27,2 mmol) foi adicionado DMSO (18 mL). A mistura foi agitada durante 5 minutos a 100 °C antes 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (3,00 g, 13,6 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas a 130 °C, então diluída com água e o sólido resultante filtrado. Após lavagem do sólido com água e Et_2O , ele foi secado sob vácuo para dar o produto desejado como um sólido castanho. MS $m/z = 310 [\text{M}+1]^+$. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: 309,40.

Exemplo 32



Síntese de 4-(3-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina

Etapla 1. Preparação de 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol

Em um tubo selado de 75 mL, 4-bromopirazol (1,0 g, 6,8 mmol), piridina (21,0 mL, 258 mmol), cloreto de trifenilmetila (2,1 g, 7,5 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (0,17 g, 1,4 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 80 °C durante 24 horas. A mistura foi diluída com água, e os sólidos que se despedaçaram foram filtrados, enxaguados com água e secados ao ar para dar 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol como um sólido branco.

Etapla 2. Preparação de 2-cloro-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) piridina

A um vaso de pressão selado de 48 mL purgado com argônio foram adicionados 1,4-dioxano (2,6 mL), 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol (1,00 g, 2,60 mmol), fluoreto de potássio (0,492 g, 8,48 mmol), ácido 2-cloropiridina-3-borônico (0,808 g, 5,14 mmol), tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,176 g, 0,193 mmol) e tetrafluoroborato tri-t-butilfosfônio (0,168 g, 0,578 mmol). O vaso foi purgado com argônio e aquecido a 100 °C durante 5 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada através de um chumaço de sílica gel usando EtOAc e concentrada. O bruto foi purificado usando cromatografia de sílica gel de fase normal eluindo com 15-70% de EtOAc/Hexanos. As frações de produto foram concentradas para dar 2-cloro-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) piridina como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 422 [M+1]^+$. Calculado para $C_{27}H_{20}ClN_3$: 421,92.

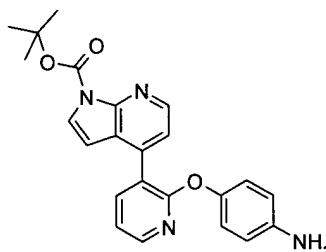
Etapa 3. Preparação de 4-(3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina

Em 4 vasos de microondas separados foram adicionadas quantidades iguais dos seguintes (total/4): 4-aminofenol dissolvido (0,054g, 0,498 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (4,7mL), adicionado carbonato de cézio (0,309 g, 0,948 mmol). Cada mistura foi agitada a 20 °C durante 5 minutos, depois do que foi adicionada 2-cloro-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) piridina (0,200 g, 0,474 mmol) e aquecida a 200 °C no microondas durante 6 minutos. As soluções foram combinadas e extraídas em EtOAc, lavadas 1 X H_2O , 1 X NaCl, secadas com Mg_2SO_4 , filtradas através de um funil de vidro fritado, e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel usando 25-70% de EtOAc/Hexanos. A fração do produto foi concentrada para dar 4-(3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina como um óleo marrom. MS $m/z = 495 [M+1]^+$. Calculado para $C_{33}H_{26}N_4O$: 494,59.

Etapa 4. Preparação de 4-(3-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina

Em um tubo selado de 25 mL, foram adicionados 4-(3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (0,150 g, 0,303 mmol), ácido trifluoroacético (0,23 mL, 3,0 mmol), e metanol (1,0 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 36 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi extraído em EtOAc, lavado 1 X NaHCO₃, 1 X NaCl, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre Mg₂SO₄, filtradas através de um funil de vidro fritado e concentradas para dar 4-(3-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina como um sólido ceroso de tom marrom escuro. MS m/z = 253 [M+1]⁺. Calculado para C₁₄H₁₂N₄O: 252,27.

Exemplo 33



Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila

Etapla 1. Preparação de 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila.

A uma solução de 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (3,00 g, 19,7 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,20 g, 9,83 mmol), diclorometano (67,8 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (4,72 g, 21,6 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após 18 h, LC-MS mostrou apenas produto (m/z=527, [M+Na]⁺). A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com bicarbonato de sódio saturado, e lavada com salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O bruto foi purificado usando uma cromatografia de coluna ISCO em sílica gel eluindo com 90:10 Hex:EtOAc. As frações do produto foram coletadas, concentradas e o óleo foi colocado no forno a vácuo durante a noite para remover EtOAc. Sólidos brancos, 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-

b]piridina-1-carboxilato de terc-butila foram formados lentamente sob vácuo. MS $m/z = 527$ [dímero+Na]⁺. Calculado para C₁₂H₁₃ClN₂O₂: 252,07.

Etapa 2. Preparação de 4-(3-bromopiridin-2-ilóxi) benzenamina

5 3-Bromo-2-cloropiridina (10,3 g, 53,4 mmol), 4-aminofenol (7,00 g, 64,1 mmol), carbonato de cézio (34,8 g, 107 mmol), e DMSO (53 ml, 53,4 mmol) foram adicionados a um tubo selado. O tubo foi tampado e colocado em um banho de óleo preaquecido a 130°C. Após 16 h, LC-MS mostrou principalmente o produto. Enquanto a mistura de reação foi agitada e resfriada em água gelada, água foi adicionada para induzir o produto a precipitar da solução. Um sólido cinza foi obtido, lavado com água, secado sob vácuo em temperatura ambiente. MS $m/z = 265$ [M+1]⁺. Calculado para C₁₁H₉BrN₂O: 263,99.

15 Etapa 3. Preparação de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina

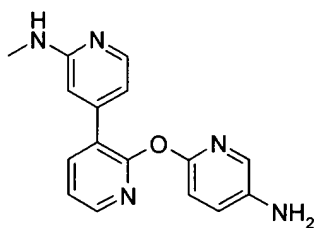
Em um tubo selado foram adicionados 4-(3-bromopiridin-2-ilóxi) benzenamina (5,38 g, 20,0 mmol), 1,4-dioxano (101 ml, 20,0 mmol), e acetato de potássio (6,00 g, 61,0 mmol). O tubo foi purgado com argônio. Então PdCl₂(DPPF) (0,700 g, 1,00 mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,0 g, 53,0 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente até uma solução marrom profundo ser formada. O tubo de reação foi então colocado em um banho de óleo preaquecido a 85 °C. Após 18 h, LC-MS confirmou que a reação estava completa. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e passada através de um chumaço de celite eluindo com o EtOAc, para remover as impurezas pretas. O filtrado foi concentrado para dar um óleo marrom, e ele foi colocado sob vácuo durante o fim-de-semana. O óleo se tornou o produto sólido 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina. MS $m/z = 313$ [M+1]⁺.

Calculado para $C_{17}H_{21}BN_2O_3$: 312,16.

Etapa 4. Preparação de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila

Em um tubo selado purgado com argônio, 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila (2,77 g, 11,0 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (5,14 g, 16,5 mmol), carbonato de sódio (3,49 g, 32,9 mmol), 1,4-dioxano (32,3 mL), água (11,7 mL) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. Então acetato de paládio (0,246 g, 1,10 mmol) e tetrafluroroborato de tri-t-butilfosfônio (0,637 g, 2,19 mmol) foram adicionados. O tubo foi selado e aquecido a 100 °C. Após 1 h 45 min, a reação foi monitorada e verificada como completa. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e passada através de um chumaço de celite, lavada com EtOAc. O filtrado foi secado sobre $MgSO_4$, filtrado, e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em 120 g de coluna de sílica gel usando DCM e 95:05 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH: NH_4OH) para lavar os pontos não polares, então 80:20 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH: NH_4OH) para coletar o produto Boc. Um óleo marrom viscoso foi obtido. Após assentar o óleo em temperatura ambiente durante várias horas, quantidades pequenas de colônias cristalinas foram formadas. O óleo foi resfriado a 0 °C e o sólido amarelo claro precipitou após adicionar quantidades pequenas de hexanos e um pouco de éter além de raspar a parede do dispositivo com uma espátula. O sólido amarelo claro foi filtrado, lavado com hexanos frios e secado sob vácuo. Este sólido, 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila foi obtido. MS m/z = 403 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_3$: 402,17.

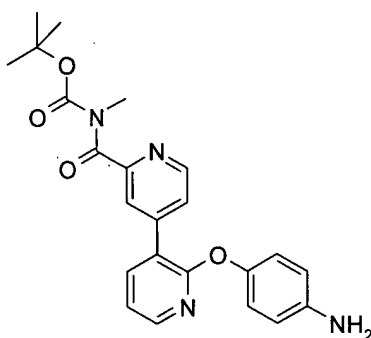
Exemplo 34



Síntese de 4-(2-(5-aminopiridin-2-ilóxi) piridin-3-il) -N-metilpiridin-2-amina

Em um frasco para microondas, 5-aminopiridin-2-ol (125 mg, 1,14 mmol) foi dissolvido em DMSO (0,910 mL, 0,228 mmol) e carbonato de césio (445 mg, 1,37 mmol) foi adicionado. O frasco foi tampado com um septo e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 25 minutos até uma pasta ser formada. Então 4-(2-cloropiridin-3-il) -N-metilpiridin-2-amina (50 mg, 0,23 mmol) foi adicionada e o frasco foi selado e aquecido a 180 °C em microondas de tipo Personal Chemistry durante 15 min. A mistura foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 60:40 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH para varrer os pontos superiores, então 50:50 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH) para coletar o produto. Sólido verde, 4-(2-(5-aminopiridin-2-ilóxi) piridin-3-il) -N-metilpiridin-2-amina, foi obtido. MS m/z = 294 [M+1]⁺. Calculado para C₁₆H₁₅N₅O: 293,13.

Exemplo 35



Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinoil (metil) carbamato de terc-butila

Etapa 1. Preparação de 4-cloropicolinoil (metil) carbamato de terc-butila

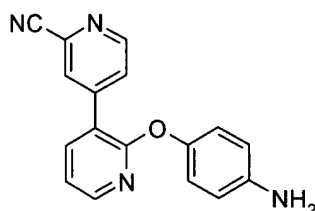
O composto título foi obtido seguindo o procedimento descrito nas seguintes referências: (a) Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13398. (b) Diaz, D. D.; Finn, M. G. Org. Lett. 2004, 6, 43. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. J. Org. Chem. 2004, 69, 3735). Como descrito, uma solução de 4-cloro-N-metilpicolinamida (1,00 g, 5,86 mmol) em THF (11,7 ml, 5,86 mmol) foi resfriada a -78 °C. Então n-BuLi (2,36 mL, 5,86 mmol) em THF foi adicionada em gotas a -78 °C. A suspensão espessa amarela resultante foi agitada a -78 °C durante 30 min, então aquecida a 0 °C, agitada nesta temperatura durante 10 min, e resfriada de volta a -78 °C. Dicarbonato de di-terc-butila (2,30 mg, 10,6 mmol) em 5 mL de THF foi adicionado em gotas. A reação foi agitada a -78 °C durante 0,5 h e a 0 °C durante 20 min, e aquecida em temperatura ambiente durante 10 min. Após 2 dias, LC-MS mostrou 1:1 Prod:SM. A reação extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas, e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia de coluna usando sílica gel eluindo com 80:20 Hex:EtOAc. 4-Cloropicolinoil(metil)carbamato de terc-butila foi coletado como um sólido amarelo claro. MS m/z = 563 [dímero+Na]⁺. Calculado para C₁₂H₁₅ClN₂O₃: 270,08.

Etapa 2. Preparação de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinoil (metil) carbamato de terc-butila

Em um tubo selado purgado com argônio, 4-cloropicolinoil (metil) carbamato de terc-butila (50 mg, 0,19 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (173 mg, 0,554 mmol), carbonato de sódio (59 mg, 0,55 mmol), acetato de paládio (4,0 mg, 0,018 mmol), e tetrafluroroborato de tri-t-butilfosfônio (11 mg, 0,037 mmol) foram

adicionados seguido por 1,4-dioxano (0,543 mL, 0,185 mmol) e água (0,196 mL, 0,185 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min, então o tubo foi selado e colocado em um banho de óleo preaquecido a 100 °C. Após 2,5 h, o produto foi extraído com EtOAc, lavado com salmoura, secado sobre MgSO₄ e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel em uma coluna ISCO eluindo com 80:20 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH). Um óleo marrom foi obtido que era principalmente o produto, 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinoil (metil) carbamato de terc-butila. MS m/z = 421 [M+1]⁺. Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₄: 420,18.

Exemplo 36

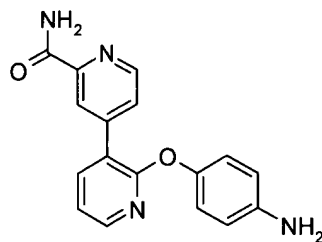


Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinonitrila

Em um tubo selado purgado com argônio, 4-bromopicolinonitrila (500 mg, 2,73 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (2,56 g, 8,20 mmol), carbonato de sódio (869 mg, 8,20 mmol), acetato de paládio (61 mg, 273 μmol), e tetrafluroborato de tri-t-butilfosfônio (159 mg, 546 μmol) foram adicionados seguidos por 1,4-dioxano (8,04 ml, 2,73 mmol) e água (2,90 ml, 2,73 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. O tubo foi selado e colocado em um banho de óleo preaquecido a 100 °C. Após 2 h, LC-MS mostrou o produto a 1,321 min. O produto foi extraído com EtOAc, lavado com salmoura, secado sobre MgSO₄ e concentrado. O composto título foi purificado por cromatografia de sílica gel em uma coluna ISCO eluindo com 80:20 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH), para obter um sólido branco indefinido. MS m/z = 289 [M+1]⁺. Calculado para

$C_{17}H_{12}N_4O$: 288,10.

Exemplo 37

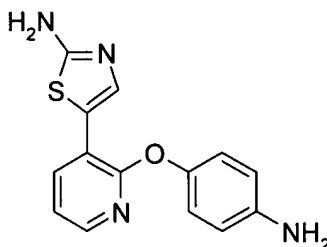


Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinamida.

O composto título foi preparado de acordo com a referência:

- 5 Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. Synthesis 1989, 949. Como descrito, uma solução de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinonitrila (764 mg, 2,65 mmol) em DMSO (0,883 mL, 2,65 mmol) foi resfriada a 0 °C. 2,7 mL de 30% de peróxido de hidrogênio em água foi adicionado seguido por carbonato de potássio (37 mg, 0,27 mmol). A solução se tornou uma suspensão de tom
- 10 branco leitoso espesso. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente. Após 10 min, 1 mL de H_2O_2 e 20 mg de K_2CO_3 foram adicionados. Após 20 min, LC-MS mostrou que a reação estava completada. O sólido branco foi filtrado e lavado com água. O produto foi secado sob vácuo, para dar 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) picolinamida. MS $m/z = 307[M+1]^+$. Calculado para $C_{17}H_{14}N_4O_2$: 306,11.
- 15

Exemplo 38

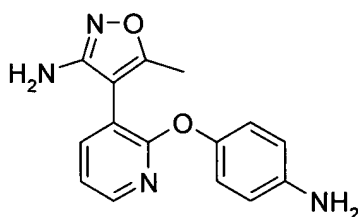


Síntese de 5-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) tiazol-2-amina

- Em um tubo selado de 20 mL foi adicionado dioxano (1,0 mL), purgado o solvente com nitrogênio durante 5 minutos e o tubo foi
- 20 selado. 4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi)

benzenamina (0,144 g, 0,462 mmol), bromidrato de 5-bromotiazol-2-amina (0,100 g, 0,385 mmol), 2,0M de carbonato de sódio aquoso (0,385 mL) foi adicionado e o tubo foi purgado no frasco com nitrogênio, e novamente selado. Tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,026 g, 0,029 mmol),
 5 tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (0,025 g, 0,087 mmol) foram adicionados e o tubo foi purgado com nitrogênio, selado e aquecido a 100 °C enquanto agitando durante 5 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, passada através de um chumaço de sílica, lavada com 90:10:1 (CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH). O eluente foi concentrado e o produto foi
 10 purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 0-100% de CH₂Cl₂:MeOH(90:10)/CH₂Cl₂. As frações de produto foram concentradas para dar 5-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) tiazol-2-amina como um sólido castanho. MS m/z = 285[M+1]⁺. Calculado para C₁₄H₁₂N₄OS: 284,34.

Exemplo 39



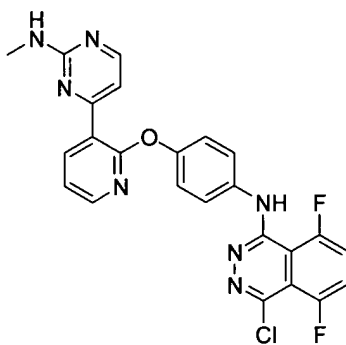
Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -5-metilisoxazol-3-amina

Em um tubo selado de 20 mL foi adicionado dioxano (1,0 mL), que foi purgado com nitrogênio durante 5 minutos e o tubo selado. Para isto foi adicionado 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol (0,100 g, 0,565 mmol),
 20 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (0,265 g, 0,847 mmol), 2,0M de carbonato de sódio aquoso (0,565 mL, 1,13 mmol) e o tubo foi purgado com nitrogênio e selado. Para a mistura foi adicionado tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (0,037 g, 0,13 mmol), tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,039 g, 0,042 mmol) e o tubo foi
 25 purgado com nitrogênio, selado e aquecida a 100 °C com agitação durante 5

horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, passada através de um chumaço de sílica, que foi lavado com 100% de CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (90:10:1)/ CH_2Cl_2 . O eluente foi concentrado e purificado e um sistema de cromatografia de fase reversa de Gilson. As frações de produto foram
 5 extraídas em CH_2Cl_2 , lavadas 1X NaHCO_3 saturado, 1X H_2O , secadas com Na_2SO_4 , filtradas através de um funil de vidro fritado e concentradas para dar 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -5-metilisoxazol-3-amina como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 283[\text{M}+1]^+$. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 282,30.

Os seguintes intermediários e compostos foram obtidos usando
 10 intermediários obtidos por métodos descritos nos exemplos acima.

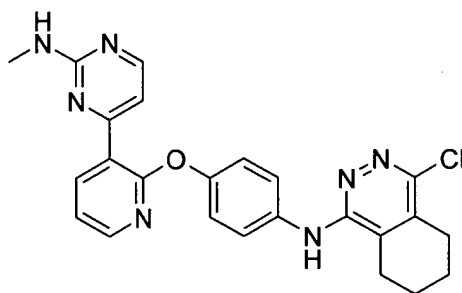
Exemplo 40



Síntese de 4-cloro-5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

A 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina (0,100 g, 0,34 mmol) e 1,4-dicloro-5,8-difluoroftalazina (0,096 g, 0,41 mmol) foi adicionado $t\text{BuOH}$ (1,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100°C em um tubo selado durante 45 min. A reação foi diluída com éter dietílico e os sólidos resultantes foram filtrados e triturados com EtOAc . Os sólidos foram secados para dar 4-cloro-5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina com um sólido cinza escuro. MS $m/z = 492 [\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}$: 491,89.

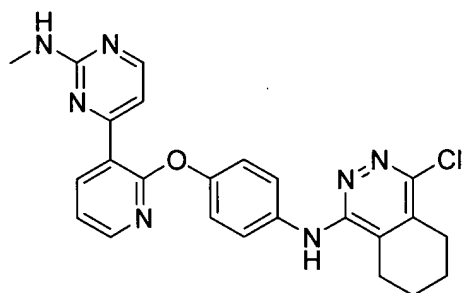
Exemplo 41



Síntese de 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina

Uma suspensão de 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazina (1,66 g, 8,18 mmol) e 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina (2,00 g, 6,82 mmol) em 14 mL de 2-BuOH foi aquecida em um vaso de pressão selado a 110 °C. A reação se tornou uma massa espessa que eventualmente se tornou uma suspensão agitada durante cerca de 30 min. Após 4 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente, e o material foi dividido entre 2N de NaOH e EtOAc. A camada aquosa foi extraída uma vez com EtOAc. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio anidrido, filtradas, e concentradas para dar um sólido marrom. Este sólido foi dissolvido em MeOH/MC e adsorvido sobre 10 g de sílica gel, secado, e purificado por cromatografia (0-100% de EtOAc/DCM) para dar 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 460$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{24}H_{22}ClN_7O$: 459,9.

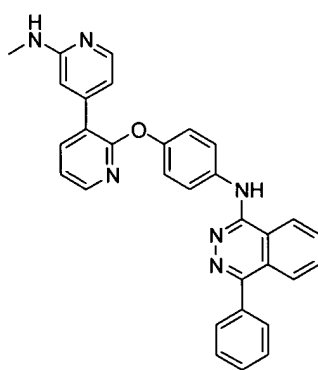
Exemplo 41-A



Síntese de 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina

Um tubo de reação re-selável foi carregado com 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazina (0,050 g, 0,246 mmol), 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina (0,072 g, 0,246 mmol), tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,011 g, 0,012 mmol), 2-
 5 diciclohexilfosfino-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenil (0,020 g, 0,049 mmol), e terc-butóxido de sódio (0,033 g, 0,345 mmol). O frasco foi purgado com nitrogênio durante vários minutos, seguido por adição de 0,50 mL de tolueno. O frasco foi tampado e aquecido a 150 °C durante 16 h. A mistura de reação foi deixada resfriar e filtrada através de um tampão de Celite, enxaguando
 10 com diclorometano. O filtrado foi concentrado, e o material bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa, Gilson, 5-95% de acetonitrila/H₂O/0,1% de TFA durante 14 min. As frações contendo produto foram combinadas, levadas a pH básico por adição de 2M Na₂CO₃ e extraídas com diclorometano. A porção orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada, e
 15 concentrada para dar 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina como um sólido marrom claro. MS m/z = 460 [M+H]⁺. Calculado para C₂₄H₂₂ClN₇O: 459,93.

Exemplo Método A1

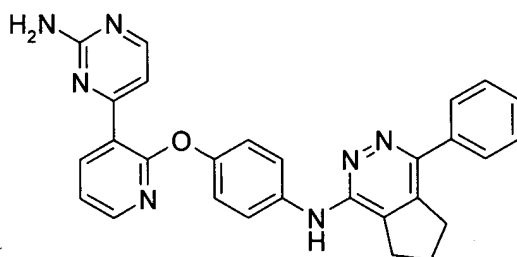


Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-2-
 20 ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

A 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -N-metilpiridin-2-amina (0,070 g, 0,24 mmol) e 1-cloro-4-fenilftalazina (0,048 g, 0,20 mmol) foi adicionado tBuOH (1,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100 °C em

um tubo selado durante 16 horas. A reação foi diluída com éter dietílico e carbonato de sódio saturado e vigorosamente agitada. Os sólidos resultantes foram filtrados e lavados com água, éter dietílico e secados a ar para dar N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 497 [M+H]^+$. Calculado para $C_{31}H_{24}N_6O$: 496,58.

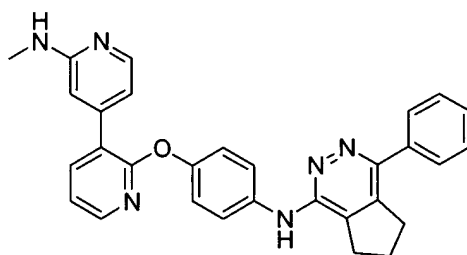
Exemplo Método A2



Síntese de N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina

Uma suspensão de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina (0,15 g, 0,54 mmol), 1-cloro-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina (0,113 g, 0,49 mmol), 2,2,2-ácido trifluoroacético (0,11 ml, 1,5 mmol) em 2 mL 2-BuOH foi aquecida em um tubo selado a 110 °C. A reação se tornou uma mistura laranja espessa. Após 2-3 h, a reação foi resfriada, e dividida entre EtOAc e 2N de NaOH. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O sólido foi adsorvido sobre sílica gel de MeOH/DCM, e secado, e purificado por cromatografia de sílica gel (0-80% 90/10 DCM/MeOH em DCM para dar 80 mg de material impuro. Este foi ainda purificado por HPLC de fase reversa, (ACN/H₂O + 0,1% de TFA) para dar N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina como um sólido branco. MS $m/z = 474 [M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{23}N_7O$: 473,5.

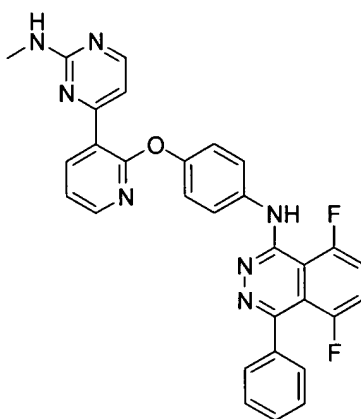
Exemplo Método A3



Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina

Um tubo de reação re-selável foi carregado com tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,012 g, 0,013 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenila (0,021 g, 0,051 mmol), 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -N-metilpiridin-2-amina (0,075 g, 0,257 mmol), 1-cloro-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina (0,059 g, 0,257 mmol), e terc-butóxido de sódio (0,035 g, 0,359 mmol). Esta mistura foi purgada com nitrogênio durante vários minutos, seguido por adição de 0,780 mL de tolueno. O frasco foi tampado e aquecido a 100°C durante 1,5 h. Quando resfriamento, acetato de etila foi adicionado e um precipitado formado. Após filtração e lavagem com EtOAc, o material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel ISCO (90/10/1 DCM/MeOH/NH₄OH, coluna 12 g), para dar N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina como um sólido castanho. MS m/z = 487 [M+H]⁺. Calculado para C₃₀H₂₆N₆O: 486,57.

Exemplo Método B1

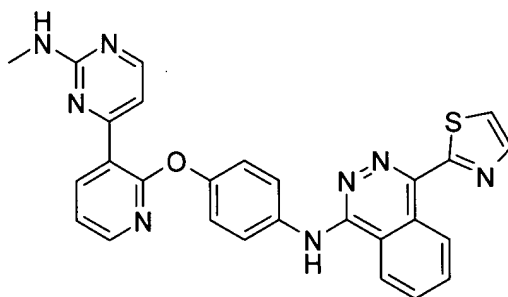


Síntese de 5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)

piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

A ácido fenilborônico (0,030 g, 0,24 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (0,0060 g, 0,0081 mmol) e 4-cloro-5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina (0,080 g, 0,16 mmol) foram adicionados dioxano (0,35 mL) e carbonato de sódio (2,0 M, aquoso) (0,16 ml, 0,33 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 85 °C em um tubo selado durante 60 minutos. A reação foi diluída com EtOAc e água, e as camadas foram separadas e as camada orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel ISCO (20-100% de EtOAc/hexanos; coluna 40 g). As frações de produto foram concentradas para dar 5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como um sólido branco indefinido. MS m/z = 534 [M+H]⁺. Calculado para C₃₀H₂₁F₂N₇O: 533,54.

Exemplo Método B2



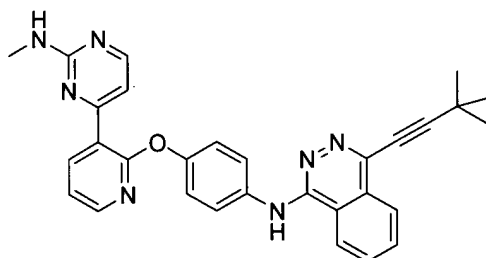
Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(tiazol-2-il) ftalazin-1-amina

Um tubo de pressão re-selável, purgado com argônio, foi carregado com 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina (150 mg, 0,329 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (38 mg, 0,033 mmol), e 2-(tributilestanil) tiazol (0,207 mL, 0,658 mmol). Esta mistura foi purgada com argônio durante 10 minutos, seguido por adição de tolueno (1,6 ml, 0,2 M). O tubo foi selado e a mistura aquecida a 110 °C durante a noite. No próximo dia, LC/MS

mostra conclusão de reação. A reação foi parada, resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo marrom. Este resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa de Gilson (10% a 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\%\text{TFA}$). As frações contendo produto foram combinadas, basificadas por adição de NaHCO_3 aquoso e extraídas com acetato de etila. A porção orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para dar N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(tiazol-2-il) ftalazin-1-amina puro como um sólido amarelo. MS m/z = 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OS}$: 504,57.

10

Exemplo Método B3

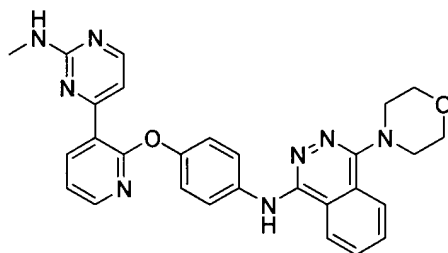


Síntese de 4-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

Um tubo de pressão re-selável, purgado com argônio, foi carregado com 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina (150 mg, 0,329 mmol), cloreto de bis (trifenilfosfina) paládio (II) (14 mg, 0,020 mmol), iodeto de cobre (I) (3,8 mg, 0,020 mmol), e 3,3-dimetil-1-butina (0,101 mL, 0,823 mmol). Esta mistura foi purgada com argônio durante 10 minutos, seguido por adição de acetonitrila (3,3 mL, 0,1 M). O tubo de pressão foi selado e a mistura interna aquecida a 90°C durante 16 h. No próximo dia, a reação foi parada, resfriada em temperatura ambiente, diluída com diclorometano e filtrada sobre um tampão de celite. O filtrado foi concentrado para dar um resíduo marrom, que foi purificado por cromatografia de fase reversa de Gilson (10% a 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\%$ de TFA). As frações contendo produto foram combinadas, basificadas por adição de NaHCO_3 aquoso e extraída com acetato de etila. A

porção orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para dar 4-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina puro como um sólido amarelo. MS m/z = 502 [M+H]⁺. Calculado para C₃₀H₂₇N₇O: 501,58.

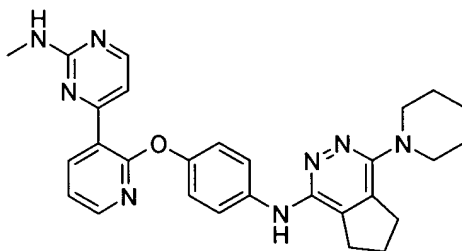
5 Exemplo Método B4



Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-morfolinoftalazin-1-amina

A um tubo re-selável foi adicionada 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina (120 mg, 0,263 mmol) e DMSO (0,526 mL, 0,5 M). A esta solução foi adicionada morfolina (0,689 mL, 7,89 mmol) e TEA (0,037 mL, 0,26 mmol), e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 48 h. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia de coluna Biotage em sílica gel (1%-5% MeOH/diclorometano); o que forneceu N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-morfolinoftalazin-1-amina pura como um sólido amarelo. MS m/z = 507 [M+H]⁺. Calculado para C₂₈H₂₆N₈O₂: 506,56.

Exemplo Método B5

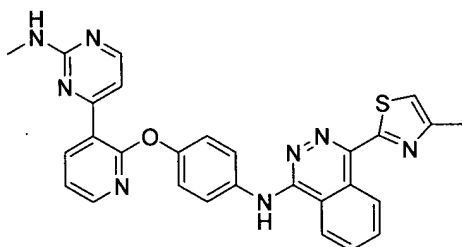


20 Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-

ilóxi) fenil)-4-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] piridazin-1-amina

A uma mistura de 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina (0,200 g, 0,449 mmol) e piperidina (0,310 ml, 3,14 mmol) em 2 mL de 2-
 5 butanol foi adicionado TFA (0,173 ml, 2,24 mmol). A reação se tornou levemente homogênea e então sólida. O sólido foi aquecido a 125°C durante 24 h, mostrando uma quantidade pequena de conversão. A reação foi aquecida a 135 °C durante 3 dias. A reação, homogênea marrom foi deixada resfriar, e diluída com 2N de NaOH, água, e EtOAc. A camada orgânica foi
 10 secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O sólido resultante foi adsorvido sobre 2 g de sílica gel e purificado por cromatografia (0-100% 90/10 de DCM/MeOH em DCM) para dar N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina como um sólido branco indefinido. MS m/z =
 15 495 [M+H]⁺. Calculado para C₂₈H₃₀N₈O: 494,6.

Exemplo Método B6



Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-amina

Um frasco de fundo redondo seco de 25 ml sob nitrogênio foi
 20 carregado com 2,5 M de nBuLi em hexanos (0,420 ml, 1,06 mmol); que foi diluído com THF (1 ml). Isto foi resfriado a -78 °C e 4-metiltiazol (100 mg, 1,01 mmol) dissolvido em 2ml de THF foi adicionado lentamente via seringa. O todo foi agitado a -78 °C durante 2 horas, lentamente aquecido até -10 °C e agitado nesta temperatura durante 0,5 h. A reação resfriada de volta a -78
 25 °C e 0,5M de cloreto de zinco (II) em THF (3,03 ml, 1,51 mmol) adicionado

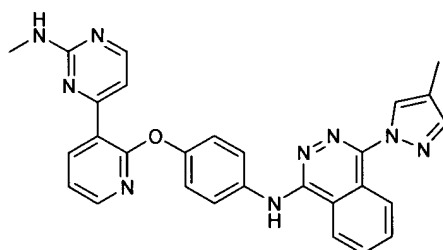
via seringa. A reação agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 hora então em temperatura ambiente durante 1 hora. Neste momento, 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina (115 mg, 0,250 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol) adicionados e a reação agitada sob nitrogênio a

5 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas. A reação foi parada, resfriada em temperatura ambiente, diluída com uma solução de EDTA/NaHCO_3 aquoso. Esta foi extraída com acetato de etila. A porção orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para dar resíduo marrom claro. Esta foi purificada por cromatografia de fase reversa de Gilson (10% a 90% $\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O}/0,1\%$ de

10 TFA). As frações contendo produto foram combinadas, basificadas por adição de NaHCO_3 aquoso e extraídas com acetato de etila. A porção orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para dar N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-amina puro como um sólido amarelo. MS $m/z = 519\text{ }[M+H]^+$. Calculado para

15 $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{OS}$: 518,59.

Exemplo Método B7



Síntese de 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

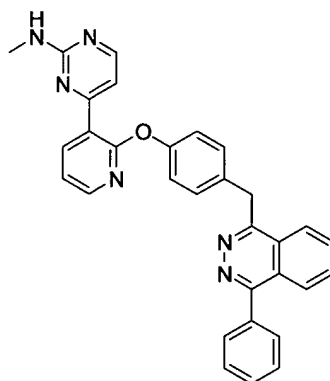
Um frasco de pressão re-selável seco, sob nitrogênio, foi

20 carregado com 4-metilpirazol (0,086 ml, 1,05 mmol). A isto foi adicionado THF (1,3 ml, 0,2 M) e a mistura de reação resfriada a 0°C . 60% em peso de hidreto de sódio em óleo mineral (44,0 mg, 1,10 mmol) foi adicionado lentamente. Mistura de reação agitada a 0°C durante 15 minutos e 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

25 (120 mg, 0,260 mmol) adicionado lentamente. A reação mantida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

durante 10 minutos, então aquecida lentamente até temperatura ambiente e colocada em um banho de óleo. A reação aquecida a 65 °C e agitada nesta temperatura durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo laranja, que foi purificado por cromatografia de fase reversa de Gilson (10% a 90% CH₃CN/H₂O/0,1% de TFA). As frações contendo produto foram combinadas, basificadas por adição de NaHCO₃ aquoso e extraídas com acetato de etila. A porção orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para dar 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina puro como um sólido amarelo. MS m/z = 502 [M+H]⁺. Calculado para C₂₈H₂₃N₉O: 501,54.

Exemplo Método C

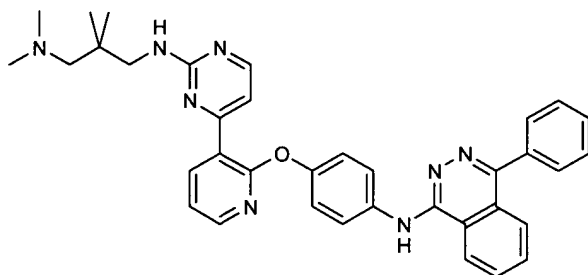


Síntese de N-metil-4-(2-(4-((4-fenilftalazin-1-il) metil) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina

A uma mistura de 4-(2-cloropiridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina (0,0500 g, 0,23 mmol), 4-((4-fenilftalazin-1-il) metil) fenol (0,071 g, 0,23 mmol) e carbonato de cézio (0,15 g, 0,45 mmol) foi adicionado DMSO (0,5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 130 °C em um tubo selado durante 15 horas, então diluída com EtOAc e extraída com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O concentrado bruto foi purificado por HPLC de fase reversa de Gilson (0,1% de TFA em ACN/água; 15-95% de ACN; 40 mL/min). O

produto diluído com DCM e extraído com bicarbonato de sódio saturado. Os orgânicos secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O concentrado foi liofilizado para obter N-metil-4-(2-(4-((4-fenilftalazin-1-il) metil) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina como um sólido branco. MS m/z = 497 [M+H]⁺. Calculado para C₃₁H₂₄N₆O: 496,58.

Exemplo Método D



Síntese de N-(4-(3-(2-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil amino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparação de 4-(3-(2-(metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina

Um frasco de pressão re-selável foi carregado com 4-(2-cloropiridin-3-il) -2-(metiltio) pirimidina (6,00 g, 25,2 mmol), 4-aminofenol (2,89 g, 26,5 mmol), e carbonato de cério (16,4 g, 50,5 mmol). Estes reagentes foram colocados em suspensão em DMSO (50,5 ml, 0,50 M). O vaso foi selado e aquecido a 130 °C durante 48 h. A mistura de reação foi deixada resfriar em temperatura ambiente, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi coletada, secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para dar um resíduo marrom claro, que foi purificado por cromatografia de sílica gel (ISCO, 10% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar o material límpido como um sólido amarelo claro. MS m/z = 311 [M+H]⁺. Calculado para C₁₆H₁₄N₄OS: 310,37.

Etapa 2. Preparação de N-(4-(3-(2-(metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Um frasco de pressão re-selável foi carregado com 4-(3-(2-

(metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (1,78 g, 5,74 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (1,38 g, 5,74 mmol) e colocado em suspensão em butan-2-ol (28,7 ml, 0,20 M) sob nitrogênio. O vaso foi selado e aquecido a 100°C durante 6 h. A mistura de reação foi deixada resfriar em temperatura ambiente, quando então um precipitado se formou. O precipitado foi filtrado e lavado com diclorometano, coletado e secado sob vácuo elevado para prover o sal de HCl de N-(4-(3-(2-(metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 515 [M+H]^+$. Calculado para $C_{30}H_{22}N_6OS$: 514,60.

Etapa 3. Preparação de N-(4-(3-(2-(metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Um frasco de fundo redondo seco, de 100 ml, foi carregado com cloridrato de N-(4-(3-(2-(metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (1,25 g, 2,27 mmol) e sonicado em metanol (20,6 ml, 0,11 M) durante 20 minutos. Ao mesmo foi adicionado oxônio (4,18 g, 6,81 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura foi resfriada a 0°C e basificada com $NaHCO_3$ aquoso. Os sólidos foram filtrados, lavados com água, e secados sob vácuo elevado para prover N-(4-(3-(2-(metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 547 [M+H]^+$. Calculado para $C_{30}H_{22}N_6O_3S$: 546,60.

Etapa 4. Preparação de N-(4-(3-(2-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Um frasco de pressão re-selável foi carregado com N-(4-(3-(2-(metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (100 mg, 0,180 mmol) e N1,N1,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (0,12 ml, 0,73 mmol) e DMSO (1,2 ml, 0,15 M). O vaso de reação foi selado e a mistura foi agitada a 70°C durante 16 h. A reação foi resfriada em

temperatura ambiente e diluída com 3 mL de DMSO. A solução foi purificada por cromatografia de fase reversa de Gilson (10% a 90% CH₃CN/H₂O/0,1% de TFA). As frações contendo produto foram combinadas, basificadas por adição de NaHCO₃ aquoso e extraídas com acetato de etila. A porção orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para dar N-(4-(3-(2-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina puro como um sólido amarelo. MS m/z = 597 [M+H]⁺. Calculado para C₃₆H₃₆N₈O: 596,72.

Os seguintes compostos (exemplos 42-240) na tabela I foram obtidos, como notado na tabela I, por um dentre os métodos exemplificados A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, C ou D descritos acima. Os dados de MS representam a massa (M+H⁺) encontrada para este exemplo.

TABELA 1

No. Ex.	Nome	Fórmula	Dados MS	Método
42	N-metil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	A1
43	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-piridinil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₈ O	499	A1
44	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(2-piridinil) ftalazinamina	C ₂₇ H ₁₉ N ₉ O	486	A1
45	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ N ₅ O	468	A1
46	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-1-isoquinolinamina	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O	435	A1
47	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-2-quinolinamina	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O	435	A1
48	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₅ N ₉ O	516	A1
49	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-tienil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	A1
50	4-fenil-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₀ N ₆ O	469	A1

51	N-(4-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-piperidinil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ FN ₈ O	523	A1
52	2-((4-((4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	A1
53	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₁ FN ₆ O	525	A1
54	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₀ FN ₇ O	526	A1
55	N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-tienil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₁₉ N ₇ OS	514	A1
56	4-fenil-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₁ N ₇ O	508	A1
57	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ N ₇ OS	528	A1
58	4-(1-piperidinil)-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ N ₈ O	515	A1
59	N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-feniltieno[3,2-d]piridazin-7-amina	C ₂₇ H ₁₉ N ₇ OS	490	A1
60	2-((5-((4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	A1
61	4-fenil-N-(4-((3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₂ N ₆ O	527	A1
62	N-(ciclopropilmetil)-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₄ H ₂₈ N ₆ O	557	A1
63	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ OS	527	A1
64	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₁ ClN ₆ O	541	A1
65	N-metil-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	525	A1
66	4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) picolinamida	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ O ₂	511	A1
67	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-piperidinil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₆ N ₈ O	491	A1
68	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(1-piperidinil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₇ N ₉ O	506	A1

69	N-metil-2-((4-((4-(1-piperidinil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{30}H_{29}N_7O$	504	A1
70	N-metil-2-((4-((4-(4-metilfenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{32}H_{26}N_6O$	511	A1
71	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-piperidinil) ftalazinamina	$C_{29}H_{27}FN_8O$	523	A1
72	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(4-fluorofenil) ftalazinamina	$C_{28}H_{19}FN_8O$	503	A1
73	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(2-tienil) ftalazinamina	$C_{26}H_{18}N_8OS$	491	A1
74	2-((2-fluoro-4-((4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{31}H_{22}F_2N_6O$	533	A1
75	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metilfenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{24}N_8O$	513	A1
76	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-fluorofenil) ftalazinamina	$C_{29}H_{20}FN_7O$	502	A1
77	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{29}H_{21}FN_8O$	517	A1
78	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil) ftalazinamina	$C_{29}H_{19}F_2N_7O$	520	A1
79	N-(4-((5-cloro-3-(2-(metilamino) -4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-fluorofenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{21}ClFN_7O$	550	A1
80	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-tienil) ftalazinamina	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	A1
81	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenilftalazinamina	$C_{28}H_{20}N_8O$	485	A1
82	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	$C_{29}H_{21}N_7O$	484	A1
83	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{29}H_{19}FN_6O$	487	A1
84	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{29}H_{19}ClN_6O$	503	A1
85	N-(4-((3-(3-amino-5-metil-4-isoxazolil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	$C_{29}H_{22}N_6O_2$	487	A1
86	N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-iltio) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	$C_{30}H_{23}N_7S$	514	A1

87	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{32}H_{27}N_7O$	526	A1
88	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-piperidinil) ftalazinamina	$C_{29}H_{28}N_8O$	505	A1
89	4-cloro-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{24}H_{18}ClN_7O$	456	A1
90	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-tienil) ftalazinamina	$C_{27}H_{19}N_7OS$	490	A1
91	N-metil-2-((4-((4-(3-tienil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi) 3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{29}H_{22}N_6OS$	503	A1
92	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(3-tienil) ftalazinamina	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	A1
93	N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-tienil) ftalazinamina	$C_{27}H_{18}N_6OS$	475	A1
94	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	$C_{30}H_{22}FN_7O$	516	A1
95	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2-tienil) ftalazinamina	$C_{28}H_{21}N_7OS$	504	A1
96	N-(4-((3-(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-fluorofenil) ftalazinamina	$C_{28}H_{19}FN_8O$	503	A1
97	N-(4-((3-(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	$C_{28}H_{20}N_8O$	485	A1
98	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il) ftalazinamina	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	A1
99	N-(4-(3-(2-aminopiridin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	$C_{30}H_{22}N_6O$	483	A1
100	2-((4-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi) 3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{29}H_{22}N_6OS$	503	A1
101	2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi) 3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{29}H_{22}N_6OS$	503	A1
102	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	$C_{26}H_{21}N_7O$	448	A2
103	5-metil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	$C_{27}H_{23}N_7O$	462	A2
104	N-metil-2-((4-((4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{31}H_{28}N_6O$	501	A2

105	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₉ H ₂₆ N ₈ O	503	A2
106	6-etil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5-fenil-3-piridazinamina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ O	476	A2
107	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-fenil-4,5-diazatriciclo [6.2.2.0~2.7~]dodeca-2,4,6-trien-3-amina	C ₃₂ H ₂₉ N ₇ O	528	A2
108	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₈ H ₂₄ N ₈ O	489	A2
109	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-(1-piperidinil)-3-piridazinamina	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O	455	A2
110	6-(1-azepanil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₈ N ₈ O	469	A2
111	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₉ H ₂₅ N ₇ O	488	A2
112	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ FN ₇ O	520	A2
113	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₈ H ₂₄ N ₈ O	489	A2
114	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-fluorofenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₉ H ₂₄ FN ₇ O	506	A2
115	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₇ H ₂₂ N ₈ O	475	A2
116	2-((4-((4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₄ N ₆ O	473	A2
117	2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]piridazin-1-il) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ OS	493	A2
118	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5-metil-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O	448	A2
119	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-metil-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O	448	A2
120	N-metil-2-((5-((4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il) amino)-2-piridinil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₅ N ₇ O	488	A3
121	N-metil-4-(2-((4-(2-piridinilamino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinamina	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O	371	A3

122	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ OS	508	A3
123	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₀ H ₂₇ N ₇ O	502	B1
124	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4,5-bis((metilóxi) metil) -6-fenil-3-piridazinamina	C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O ₃	536	B1
125	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-ilóxi) fenil)-4-(4-metil-2-tienil)ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₁ N ₅ OS	488	B1
126	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-ilóxi) fenil)-4-(5-metil-2-tienil)ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₁ N ₅ OS	488	B1
127	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-ilóxi) fenil)-4-(5-cloro-2-tienil)ftalazinamina	C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ OS	508	B1
128	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₄ N ₆ O	497	B1
129	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	B1
130	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(2-tienil)-1-isoquinolinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	B1
131	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(3-tienil)-1-isoquinolinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	B1
132	4-(2-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	B1
133	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₃ H ₂₈ N ₆ O	525	B1
134	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
135	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
136	4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ ClFN ₇ O	550	B1
137	4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₀ H ₂₅ ClFN ₇ O	554	B1
138	4-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₁ F ₆ N ₇ O	634	B1
139	4-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₂ H ₂₅ F ₆ N ₇ O	638	B1

140	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O	566	B1
141	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	570	B1
142	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O	566	B1
143	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	570	B1
144	4-ciclopropil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-1-isoquinolinamina	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ O	461	B1
145	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ ClN ₆ O	531	B1
146	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(3-piridinil)-1-isoquinolinamina	C ₃₀ H ₂₃ N ₇ O	498	B1
147	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4,5-dimetil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₃ N ₇ OS	482	B1
148	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4,5-dimetil-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O	462	B1
149	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	B1
150	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	C ₃₀ H ₂₂ N ₆ O	483	B1
151	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
152	4-(5-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
153	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
154	4-(5-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
155	5-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-amina	C ₂₉ H ₂₁ ClN ₈ O	533	B1
156	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-(4-fluorofenil)-4,5-dimetil-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₂ FN ₇ O	480	B1
157	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-6-(2-metilfenil)-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O	462	B1

158	N-metil-2-((5-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
159	2-((5-((4-(3-clorofenil)-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₇ O	532	B1
160	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-8-(4-metil-2-tienil) pirazino[2,3-d]piridazin-5-amina	C ₂₇ H ₂₁ N ₉ OS	520	B1
151	N-metil-2-((5-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
162	4-(5-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ OS	527	B1
163	2-((5-((4-(5-cloro-2-tienil)-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ OS	538	B1
164	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6,7-difluoro-4-(4-metil-2-tienil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₁₉ F ₂ N ₇ OS	540	B1
165	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	B1
166	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-fenilftalazinamina	C ₃₀ H ₂₃ N ₇ O	498	B1
167	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(3-tienil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	B1
168	4-(2-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	B1
169	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(2-(trifluorometil) fenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O	566	B1
170	4-(2-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₇ O	532	B1
171	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(3-piridinil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₈ O	499	B1
172	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(4-piridinil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₈ O	499	B1
173	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(3-(metilóxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	532	B1
174	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(4-(metilóxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	532	B1
175	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-fenil)-4-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O	516	B1

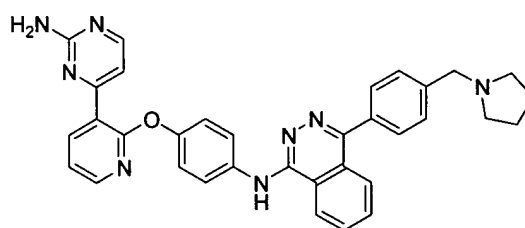
176	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O	516	B1
177	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ OS	508	B1
178	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₂ H ₃₁ N ₇ O	530	B1
179	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(3-metilfenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	B1
180	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(4-metilfenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	B1
181	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₆ FN ₇ O	544	B1
182	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₉ H ₂₅ N ₇ O	488	B1
183	4-(3,5-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ O	526	B1
184	4-(3,5-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₂ H ₃₁ N ₇ O	530	B1
185	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ N ₇ OS	522	B1
186	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(2-(metilóxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	532	B1
187	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ OS	508	B1
188	3-(4-((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinil)benzonitrila	C ₃₁ H ₂₆ N ₈ O	527	B1
189	4-(4-((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil) amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinil) benzonitrila	C ₃₁ H ₂₆ N ₈ O	527	B1
190	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ FN ₇ O	520	B1
191	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(2-metilfenil) ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	B1
192	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-4-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O	516	B1
193	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₇ O	536	B1

194	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	$C_{30}H_{26}ClN_7O$	536	B1
195	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{22}ClN_7O$	532	B1
196	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{22}ClN_7O$	532	B1
197	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	$C_{29}H_{27}N_7OS$	522	B1
198	4-(4-fluoro-1-piperidinil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{29}H_{27}FN_8O$	523	B1
199	4-(3-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{22}FN_7O$	516	B1
200	4-(3,4-difluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{21}F_2N_7O$	534	B1
201	4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{30}H_{21}Cl_2N_7O$	566	B1
202	2-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{31}H_{23}ClN_6O$	531	B1
203	2-((4-((4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{31}H_{22}ClFN_6O$	549	B1
204	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	$C_{29}H_{24}ClN_7O$	522	B1
205	2-((4-((4-(3-clorofenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{31}H_{23}ClN_6O$	531	B1
206	4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	$C_{30}H_{25}Cl_2N_7O$	570	B1
207	N-metil-2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{30}H_{24}N_6OS$	517	B1
208	N-metil-2-((4-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{30}H_{24}N_6OS$	517	B1
209	4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{28}H_{20}ClN_7OS$	538	B1
210	4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	$C_{28}H_{24}ClN_7OS$	542	B1
211	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-piridinil) ftalazinamina	$C_{28}H_{20}N_8O$	485	B1

212	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-tienil) ftalazinamina	C ₂₇ H ₁₉ N ₇ OS	490	B1
213	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(5-metil-2-tienil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	B1
214	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(4-metil-2-tienil) ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₀ N ₈ OS	505	B1
215	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2-tienil) ftalazinamina	C ₃₆ H ₃₇ N ₉ OS	644	B1
216	4-(1-benzotien-3-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₃ N ₇ OS	554	B1
217	4-(1-benzotien-2-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₃ N ₇ OS	554	B1
218	4-(1H-indol-5-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₄ N ₈ O	537	B1
219	4-(1-benzotien-3-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ OS	558	B1
220	4-(1-benzotien-2-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ OS	558	B1
221	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₇ O	522	B1
222	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	C ₂₉ H ₂₆ N ₈ O	503	B2
223	4-(ciclopropiletinil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ O	486	B3
224	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil) ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₉ N ₉ O	520	B4
225	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-pirrolidinil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₆ N ₈ O	491	B4
226	4-(1-azepanil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O	519	B4
227	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-metil-1-piperidinil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O	519	B4
228	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil) ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₇ N ₉ O	506	B4
229	4-(4-etil-1-piperazinil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	C ₃₀ H ₃₁ N ₉ O	534	B4

230	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil) ftalazinamina	$C_{31}H_{33}N_9O$	548	B4
231	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazinamina	$C_{29}H_{32}N_8O$	509	B5
232	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il) ftalazinamina	$C_{28}H_{22}N_8OS$	519	B6
233	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il) ftalazinamina	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	B6
234	4-(1H-imidazol-1-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	$C_{27}H_{21}N_9O$	488	B7
235	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1H-pirazol-1-il) ftalazinamina	$C_{27}H_{21}N_9O$	488	B7
236	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il) ftalazinamina	$C_{27}H_{21}N_9O$	488	B7
237	N-metil-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) metil) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	$C_{32}H_{25}N_5O$	496	C
238	N-(4-((3-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	$C_{28}H_{21}N_7O$	472	C
239	N-(4-(3-(2-(2-(dimetilamino) etilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	$C_{33}H_{30}N_8O$	555	D
240	N-(4-(3-(2-(3-(dietilamino) propilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	$C_{36}H_{36}N_8O$	597	D

Exemplo Método E

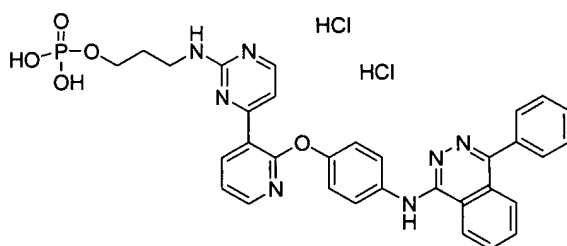


Síntese de N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil) ftalazin-1-amina

Um RBF de 25 mL sob nitrogênio foi carregado com 4-(4-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenilamino) ftalazin-1-il) benzaldeído (90 mg, 0,18 mmol), pirrolidina (125 mg, 1,8 mmol) e MeOH (3,5 mL, 0,05 M). HOAc foi adicionado (0,02 mL, 0,36 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação

foi resfriada a 0 °C e triacetoxiborohidreto de sódio (186 mg, 0,90 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, então resfriada a 0 °C e basificada com bicarbonato de sódio aquoso e o produto foi extraído em DCM. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar resíduo marrom. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia líquida de fase reversa de Gilson (5%-85% de CH₃CN/H₂O + 0,1% de TFA). As frações contendo produto foram combinadas e basificadas com bicarbonato de sódio aquoso. Isto foi extraído com EtOAc, secado sobre sulfato de sódio, filtrado, concentrado sob pressão reduzida, e secado sob vácuo elevado para dar N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil) ftalazin-1-amina como um sólido amarelo claro. MS m/z = 567 [M+H]⁺. Calculado para C₃₄H₃₀N₈O: 566,7.

Exemplo Método F



Síntese de dicloridrato de fosfato de dihidrogênio de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propila

Etapas 1: Preparação de fosfato de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propila de di-terc-butila

Um RBF de 15 mL sob nitrogênio foi carregado com 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propan-1-ol (130 mg, 0,24 mmol) em DMA (1,2 mL, 0,24 mmol). Para isto foi adicionada dietilfosforamidita de di-terc-butila (0,14 mL, 0,57 mmol) e 1H-tetrazol (1,1 mL, 0,49 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, então resfriada a -5 °C e peróxido de

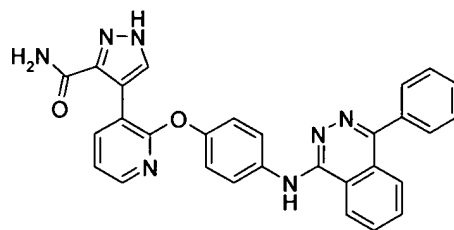
hidrogênio -30% em peso em água (0,05 mL, 0,51 mmol) adicionado lentamente via seringa. A reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A reação foi resfriada de volta a -5 °C e resfriada bruscamente com uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio. O produto foi extraído em EtOAc, e a camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e concentrada para dar um resíduo amarelo bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel ISCO (2-5% de MeOH/DCM), e as frações purificadas foram ainda purificadas por RPLC de Gilson em sistema (15%-85% de CH₃CN/H₂O/0,1% de TFA) para dar fosfato de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propila de di-terc-butila. MS m/z = 734 [M+H]⁺. Calculado para C₄₀H₄₄N₇O₅P: 733,8.

Etapa 2: Preparação de dicloridrato de fosfato de hidrogênio de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propila

A uma solução de fosfato de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propila de di-terc-butila (95 mg, 0,13 mmol) em 1,4-dioxano (3,7 mL, 0,04 M) sob nitrogênio foi adicionado 4M de HCl em dioxano (0,23 mL, 0,91 mmol). A reação agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura pareceu heterogênea, e os sólidos foram filtrados, lavados com dioxano e éter, e secados sob pressão reduzida para dar dicloridrato de fosfato de hidrogênio de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) propila como um sólido amarelo. A massa do composto título foi obtida como a base livre: MS m/z = 622 [M+H]⁺. Calculado para C₃₂H₃₀C₁₂N₇O₅P: 621,6.

Os seguintes compostos exemplares adicionais devem ainda auxiliar na compreensão do escopo da invenção.

Exemplo 241



Síntese de 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa 1. Preparação de 4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila

5 Em um tubo selado de 20 mL foi dissolvido 4-bromo-1h-pirazol-3-carbonitrila (1,0 g, 5,8 mmol) em THF (10 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C, quando então NaH (60% em óleo mineral; 0,42 g, 12 mmol) foi adicionado, e agitada durante 5 minutos. A uma mistura foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (2,5 g, 12 mmol) e a mistura foi agitada a 0 °C
10 durante 3 h, então resfriada bruscamente com água, extraída em EtOAc, e a camada orgânica foi lavada 1 X H₂O, 1 X NaCl saturado, secada com Na₂SO₄, filtrada através de um funil de vidro fritado e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal usando 10-100% de EtOAc/hexanos. O produto foi concentrado para dar 4-
15 bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila como um sólido amarelo claro.

Etapa 2. Preparação de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carbonitrila

20 Dioxano (2,0 mL) foi adicionado em um tubo selado de 20 mL. O tubo foi purgado com nitrogênio durante 5 minutos. Para isto foi adicionado 4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (0,100 g, 0,368 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (0,229 g, 0,735 mmol), e carbonato de sódio (2,0 M em água) (0,667 mL). Acetato de paládio (II) (0,008 g, 0,037 mmol) e tetrafluoroborato
25 de tri-t-butilfosfônio (0,021 g, 0,074 mmol) foi adicionado e o tubo foi

purgado com nitrogênio, selado, e aquecido a 100 °C durante 17 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, concentrado e passada através de um chumaço de sílica com o auxílio de 90:10:1 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH). O eluente foi concentrado para dar 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carbonitrila como um sólido marrom claro. MS m/z = 278 [M+1]⁺.
 5 Calculado para C₁₅H₁₁N₅O: 277,28.

Etapa 3. Preparação de 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carbonitrila

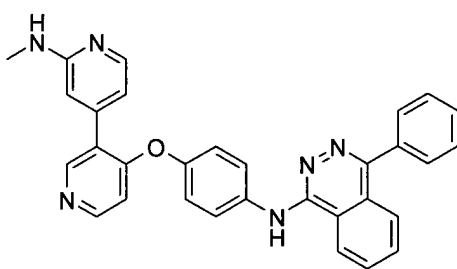
Em um tubo selado de 20 mL, foi dissolvida 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carbonitrila (0,120 g, 0,433 mmol)
 10 em t-BuOH (1,0 mL). Então 1-cloro-4-fenilftalazina (0,104 g, 0,433 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, concentrada e purificada em um sistema de cromatografia de fase reversa de Gilson. O composto título foi extraído em
 15 CH₂Cl₂, lavado 1X NaHCO₃ saturado, 1X H₂O, secado sobre Na₂SO₄, filtrado através de um funil de vidro fritado e concentrado. O composto título foi ainda purificado por cromatografia de sílica gel usando 10-100% de EtOAc/hexanos para dar 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carbonitrila como um sólido amarelo claro. MS m/z = 482
 20 [M+1]⁺. Calculado para C₂₉H₁₉N₇O: 481,51.

Etapa 4. Preparação de 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carboxamida

Em um tubo selado de 20 mL, foi dissolvida 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrila (0,070
 25 g, 0,145 mmol) em DMSO (1,0 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,024 g, 0,174 mmol) e peróxido de hidrogênio (0,445 mL, 14,5 mmol) e a mistura foi agitada a 20 °C durante 3 dias e resfriada bruscamente com água. O produto foi extraído em EtOAc, lavado 1 X NaHCO₃ saturado, 1 X H₂O, secado sobre Na₂SO₄, filtrado através de um funil de vidro fritado e

concentrado. O composto título foi purificado usando um sistema de cromatografia líquido de fase reversa de Gilson. As frações de produto foram extraídas em CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas foram lavadas com organics 1 X NaHCO_3 saturado, X H_2O , secadas com Na_2SO_4 , filtradas através de um funil de vidro fritado e concentradas para dar 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) -1H-pirazol-3-carboxamida como um sólido amarelo claro. MS $m/z = 500$ $[\text{M}+1]^+$. Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: 499,52.

Exemplo 242



Síntese de N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparação de 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenol

Um frasco de pressão foi carregado com 4-aminofenol (0,453 g, 0,416 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (1,00 g, 0,416 mmol) e 16,8 mL de benzeno. O frasco foi selado e aquecido a 100 °C durante 25 h. A mistura de reação foi concentrada. O material bruto foi dissolvido em metanol e foi purificado por cromatografia líquida de fase reversa de Gilson, 5-75% de ACN/ H_2O /0,1% de TFA durante 14 min. As frações contendo produto foram combinadas, levado a pH básico por adição de 1M de NaHCO_3 , e extraídas com diclorometano. A porção orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenol como um sólido amarelo. MS $m/z = 314$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: 313,35.

Etapa 2. Preparação de N-(4-(3-bromopiridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Um tubo de reação re-selável foi carregado com carbonato de

césio (0,873 g, 0,268 mmol), cloridrato de 3-bromo-4-cloropiridina (0,205 g, 0,894 mmol) e 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenol (0,280 g, 0,894 mmol) e purgado com nitrogênio durante vários minutos. 1,8 mL de DMSO foi adicionado, o tubo foi selado, e a mistura de reação foi aquecida a 130 °C durante 3 h. Quando do resfriamento a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. A porção aquosa foi extraída com EtOAc, e as porções orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄ e concentradas. N-(4-(3-bromopiridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina foi isolado como um sólido laranja. MS m/z = 470 [M+H]⁺. Calculado para C₂₅H₁₇BrN₄O: 469,33.

Etapa 3. Preparação de N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il) piridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

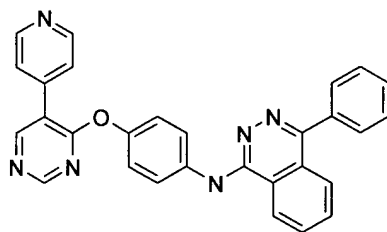
Um tubo de reação re-selável foi carregado com tetrafluoroborato de tri-terc-butilafosfônio (0,024 g, 0,082 mmol), acetato de paládio (II) (0,009 g, 0,041 mmol), ácido 2-fluoropiridina-4-borônico (0,086 g, 0,614 mmol) e N-(4-(3-bromopiridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (0,192 mg, 0,409 mmol) e foi purgado com nitrogênio durante vários minutos. 1,2 mL de dioxano e 2,0 M de carbonato de sódio aquoso (0,614 mL, 0,123 mmol) foram adicionados, o tubo foi selado, e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C durante 48 h. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. A porção orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada. Purificação por cromatografia líquida de fase reversa de Gilson (5-70% de ACN/água/0,1% de TFA durante 14 min) forneceu N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il) piridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como uma mistura com a hidrodessalogenação do produto de N-(4-(3-bromopiridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina.

Etapa 4. Preparação de N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Uma bomba de aço de pressão elevada foi carregada com N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il) piridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

(0,115 g, 0,237 mmol), carbonato de potássio (0,049 g, 0,355 mol) e 3,0 mL de THF. A bomba foi selada, resfriada a 0 °C e pressurizada com gás de metilamina. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente, e aquecida a 80 °C durante 45 h. Quando do resfriamento, a mistura de reação foi filtrada através de um funil de vidro fritado, lavada com MeOH, e concentrada. Esta mistura foi purificada por cromatografia de sílica gel, (ISCO, coluna 40 g 0-10% de MeOH/diclorometano) para dar N-(4-(3-(2-(metilamino) piridin-4-il) piridin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como um sólido amarelo claro. MS m/z = 497 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{31}H_{24}N_6O$: 496,56.

Exemplo 243



Síntese de 4-fenil-N-(4-(5-(piridin-4-il) pirimidin-4-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparação de 5-iodopirimidin-4-ol

O composto título foi preparado seguindo a referência da literatura: Chem. Pharm. Bul 1. 1986, 34, 2719 - 2714. Como descrito aqui, a uma solução amarela límpida de pirimidin-4-ol (10,0 g, 104 mmol) em hidreto de sódio 6,0 M (23,1 ml, 139 mmol) e água (77 mL) foi adicionado iodo (26,4 g, 104 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C, com um condensador resfriado de ar, e se tornou bastante espessada após 5 min. Após 30 min, a mistura agitada de modo fácil e tinha cor vermelha/ púrpura. A reação foi aquecida durante a noite, então resfriada e neutralizada por uma quantidade pequena de AcOH. O precipitado foi coletado por filtração, enxaguado com 100 mL de água, e foi secado a vácuo para dar 5-iodopirimidin-4-ol como um sólido castanho. MS m/z = 223 $[M+H]^+$.

Calculado para $C_4H_3IN_2O$: 222,0.

Etapa 2. Preparação de 4-cloro-5-iodopirimidina

Uma mistura de 5-iodopirimidin-4-ol (14,9 g, 67,1 mmol) em oxiclreto fosforoso (25,0 ml, 268 mmol) com um condensador de refluxo resfriado em água equipado com um tubo de secagem foi aquecida a refluxo em um banho a 135 °C durante 3 h. A solução púrpura foi resfriada até aquecer e despejada sobre gelo com turbilhão. A mistura resfriada com gelo foi basificada com 6N de NaOH, com adição de gelo para manter a temperatura fria. O precipitado marrom resultante foi coletado por filtração, enxaguado com água, e secado a vácuo para dar 4-cloro-5-iodopirimidina como um sólido laranja. MS $m/z = 241 [M+H]^+$. Calculado para $C_4H_2IClN_2$: 240,4.

Etapa 3. Preparação de N-(4-(5-iodopirimidin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

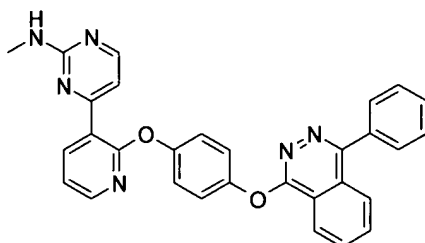
A uma mistura marrom de carbonato de cézio (2,79 g, 8,58 mmol) e cloridrato de 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenol (1,00 g, 2,86 mmol) em 10 mL de DMSO foi adicionado 4-cloro-5-iodopirimidina (0,687 g, 2,86 mmol). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi aquecida e mantida a 70 °C durante a noite. A reação foi resfriada e diluída com água. O sólido foi filtrado e secado a vácuo para dar N-(4-(5-iodopirimidin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como um sólido cinza. MS $m/z = 518 [M+H]^+$. Calculado para $C_{24}H_{16}IN_5O$: 517,3.

Etapa 4. Preparação de 4-fenil-N-(4-(5-(piridin-4-il) pirimidin-4-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

Uma suspensão de ácido 4-piridilborônico (0,0950 g, 0,773 mmol), dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paládio (0,0141 g, 0,0193 mmol), e N-(4-(5-iodopirimidin-4-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (0,200 g, 0,387 mmol) e carbonato de sódio 2,0 M em H_2O (0,387 ml, 0,773 mmol) em 1,5 mL de dioxano foi varrida com nitrogênio, selada, e aquecida a

80 °C. A reação se tornou escura e os sólidos dissolvidos após 1 h. Após 3 h, a reação foi julgada como completa. A reação foi resfriada e diluída com DCM e água. A emulsão aquosa resultante foi extraída 4 x DCM. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo. O material foi adsorvido sobre 1,8 g de sílica gel de MeOH/DCM, secado, e purificado por cromatografia de sílica gel (0-60-100% 90/10 de DCM/MeOH em DCM) para dar 4-fenil-N-(4-(5-(piridin-4-il) pirimidin-4-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina como um sólido castanho. MS m/z = 469 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{29}H_{20}N_6O$: 468,5.

10

Exemplo 244

Síntese de N-metil-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilóxi) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina

Etapa 1. Preparação de N-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina

15

Dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paládio (0,0453g, 0,0618 mmol), bis (pinacolato) diboro (0,330 g, 1,30 mmol), 4-(2-(4-iodofenóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina (0,500 g, 1,24 mmol), e acetato de potássio (0,243 g, 2,47 mmol) foram combinados em um tubo selado sob nitrogênio. 5mL de dioxano foi adicionado, e a mistura laranja foi selada e aquecida e mantida a 75 °C. Após 5 h, um traço de produto desejado foi evidente por LCMS. A reação foi aquecida a 100°C, durante a noite. A temperatura foi enxaguada a 120 °C. Após 16 h, a reação foi filtrada através de celite, enxaguando com EtOAc, e concentrada a vácuo em um óleo escuro, que foi purificado por cromatografia de sílica gel (50-100% de EtOAc/hexanos) para dar N-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

25

dioxaborolan-2-il) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina. MS $m/z = 405$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{22}H_{25}BN_4O_3$: 404,3.

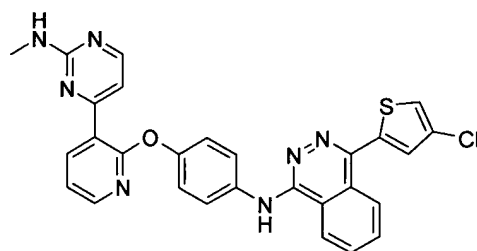
Etapla 2. Preparação de 4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenol

5 A uma solução de N-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina (0,414 g, 1,02 mmol) em 2 mL de EtOH a 0 °C foi adicionado peróxido de hidrogênio, 30% em peso de solução em água (0,984 ml, 10,2 mmol). A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 1 h, a reação foi diluída com DCM, e
10 as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com 5% de MeOH/DCM. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel, (EtOAc/hexanos) para dar 4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenol como um sólido branco. MS $m/z =$
15 295 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_2$: 294,3.

Etapla 3. Preparação de N-metil-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilóxi) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina

Uma mistura de 1-cloro-4-fenilftalazina (0,0900 g, 0,374 mmol), 4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenol (0,110 g, 0,374 mmol), e carbonato de potássio (0,129 g, 0,934 mmol) em 1 mL de
20 DMSO foi aquecida em um tubo selado durante 1 h. Quando do resfriamento, um precipitado branco se formou. O material foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada a vácuo para dar um sólido bruto, que foi colocado em suspensão em MeOH,
25 sonificado, filtrado e secado para dar N-metil-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilóxi) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-amina como um sólido branco. MS $m/z = 499$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{30}H_{22}N_6O_2$: 498,5.

Exemplo 245



Síntese de 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparação de (3-clorotiofen-2-il) trimetilsilano

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO9412505. A uma solução de 3-clorotiofeno (7,00 g, 59,0 mmol) em 60 mL THF anidro sob nitrogênio foi adicionado n-butil lítio, 2,5 M em hexanos (23,6 ml, 59,0 mmol) em gotas a partir de uma seringa plástica durante 15 min. A reação se tornou turva com um produto branco. A reação foi deixada agitar durante 40 min, em cujo ponto cloreto de trimetilsilila (8,24 ml, 64,9 mmol) foi adicionado em gotas via seringa durante 5 min. A mistura foi deixada agitar durante 10 min, e foi então aquecida a 0 °C durante 10 min, e 7 mL de água e 35 mL de salmoura foram adicionados. A mistura foi diluída com EtOAc, e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo para dar (3-clorotiofen-2-il) trimetilsilano como um óleo amarelo.

Etapa 2. Preparação de ácido 4-cloro-5-(trimetilsilil) tiofen-2-ilborônico

A uma solução de diisopropil amina (1,8 ml, 13 mmol) a 0 °C em 50 mL de THF anidro sob nitrogênio foi adicionado butil lítio, 2,5 M em hexanos (4,6 ml, 12 mmol). A solução foi deixada agitar 5 min e então foi resfriada a -78 °C. (3-Clorotiofen-2-il) trimetilsilano (2,0 g, 10 mmol) em 5 mL THF em temperatura ambiente foi adicionado lentamente via cânula, em gotas, durante cerca de 10 min. A solução resultante foi deixada agitar durante 30 min, em cujo ponto borato de trimetila (2,4 ml, 21mmol) foi adicionado

em gotas. A solução foi deixada agitar durante 1 h, e foi então aquecida a 0 °C e resfriada bruscamente pela adição de 25 mL de 2NHCl, e aquecida em temperatura ambiente com agitação. A mistura foi extraída três vezes com DCM, e os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo para dar um semissólido. Purificação por cromatografia de sílica gel, (0-40% de EtOAc/hexanos) forneceu ácido 4-cloro-5-(trimetilsilil) tiofen-2-ilborônico como um sólido branco indefinido.

Etapa 3. Preparação de 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina

Dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (0,0401 g, 0,0548 mmol), ácido 4-cloro-5-(trimetilsilil) tiofen-2-ilborônico (0,161 g, 0,685 mmol), 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina (0,250 g, 0,548 mmol), carbonato de sódio 2M em H₂O (0,548 ml, 1,10 mmol) em 3 mL de dioxano foi aquecido em um tubo selado a 90 °C. Após 3 h, 0,75 equiv ácido borônico foram adicionados e a reação foi aquecida durante 16 h. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e dividida entre EtOAc e 1N NaOH. A camada aquosa foi extraída 3x com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-100% de EtOAc/DCM) para dar uma mistura de 4-(4-cloro-5-(trimetilsilil) tiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina e 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina como um óleo amarelo. Este material foi tomado em 2,5 mL de THF e água (0,061 ml, 3,4 mmol) foi adicionado, seguido por fluoreto de tetrabutylamônio, 1,0 M em THF (0,45 ml, 0,45 mmol). A reação foi agitada durante 16 h, e foi então diluída com EtOAc/salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada em um óleo amarelo. 4 mL de MeOH foi adicionado, produzindo uma solução amarela, e

foi sonificado durante vários minutos até um precipitado espesso se formar. Metanol foi adicionado, e a mistura foi filtrada. O precipitado foi enxaguado com 2x MeOH e secado a vácuo para dar 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino) pirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil) ftalazin-1-amina como um sólido amarelo. MS $m/z = 538 [M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{20}ClN_7OS$: 538,0.

Os seguintes compostos (exemplos 246-460) na tabela II foram obtidos, como notado na tabela I, por um dos métodos exemplificados A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, C ou D descritos acima. Os dados de MS representam a massa ($M+H^+$) encontrada para este exemplo.

TABELA II

No. Ex.	Nome	AurA/ TPX2 IC50 IP (Média)	AurB/ IC50 IP (Média)	pHH3 EC50 IP (Média)	Dados MS	Método
246	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4,6-difenil-3-piridazinamina	+	+++	+	510	A2
247	2-(4-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil fenil)etanol	0,0198	0,0042	0,3348	528	A1
248	N-(5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-2-piridinil)-4-fenilftalazinamina	0,1488	0,0110	0,4647	499	A4
249	(4-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil fenil) metanol	+++	+++	++	514	A1
250	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilfuro[2,3-d]piridazin-7-amina	0,0303	0,0199	0,175	474	A2
251	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-metil-5-isotiazolil) ftalazinamina	0,0160	0,0004		505	A1
252	4-fenil-N-(4-((2-(4-piridinil) fenil) óxi) fenil) ftalazinamina	0,1663	0,6600		467	A1
253	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2,6-bis(metilóxi) fenil) ftalazinamina	2,3246	0,4724		544	A1
254	N-(4-((2-(2-amino-4-pirimidinil) fenil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	+++	+++		483	A1
255	N-(3-(6-(metilamino)-4-	++	+++		497	C

	pirimidinil)-2-piridinil)- N'-(4-fenil-1-ftalazinil)- 1,4-benzenodiamina					
256	(1R)-1-(4-(4-((4-((3-(2- amino-4-pirimidinil)-2- piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol	0,1493	0,0018		528	A2
257	(1S)-1-(4-(4-((4-((3-(2- amino-4-pirimidinil)-2- piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol	+++	+++		528	A2
258	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-((1S,4S)-5- metil-2,5- diazabicciclo[2,2,1]hept-2- il) ftalazinamina	+	++		518	A2
259	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4,5-dimetil-6- (4-metil-2-tienil)-3- piridazinamina	0,0059	0,0028	0,0417	482	B1
260	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenil-1- isoquinolinamina	0,0330	0,0148	0,2281	483	B1
261	4-fenil-N-(4-((3-(4- piridinil)-2-pirazinil) óxi) fenil) ftalazinamina	++	++	+	469	A1
262	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2- tienil)-1-isoquinolinamina	0,0348	0,0158	0,3339	503	B1
263	3-((4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-6-fenil- 4-piridazinol	+	+	+	450	A2
264	N-(4-(3,4'-bipiridin-2- ilóxi) fenil)-5-bromo-3- metil-2-piridinamina		+	+	434	A2
265	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4- clorofenil)-1- isoquinolinamina	+++	+++		517	B1
266	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenil-1- isoquinolinamina	+++	+++		484	B1
267	4-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1- piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2- piridinil) óxi)-3-piridinil) ftalazinamina	0,0964	0,0104		610	D
268	N-(4-((3-(1H-imidazol-1- il)-2-piridinil) óxi) fenil)- 4-fenilftalazinamina	+	+		457	A1
269	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil)	++	+++		451	A1

	óxi)-3-piridinil)-4-(1-metiletil) ftalazinamina					
270	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil) ftalazinamina	+++	+++		500	A1
271	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(6-metil-2-piridinil) ftalazinamina	0,0243	0,0010		499	A1
272	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-ciclohexilftalazinamina	0,0197	0,0055		490	A1
273	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-metiletil) ftalazinamina	++	+++		450	A1
274	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-ciclohexilftalazinamina	+++	+++	+++	491	A1
275	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(6-metil-2-piridinil) ftalazinamina	0,0949	0,0134		639	D
276	4-(6-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	++	+++		624	D
277	4-(6-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	0,1258	0,0027		625	D
278	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-fluoro-1-piperidinil) ftalazinamina	0,0299	0,0074	0,2822	509	B4
279	N-(3-(4-metil-1-piperazinil) propil)-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	++	+++	++	624	A1
280	4-metil-N-(6-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	++	590	D
281	4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona	0,0204	0,0061	0,1704	523	A1
282	4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-	+++	+++	++	487	A2

	3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-1,3- dihidro-2H-pirrol[2,3- b]piridin-2-ona					
283	4-fenil-N-(4-((3-(5,6,7,8- tetrahydro-1,8-naftiridin-4- il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+	++		523	A1
284	4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)- N-(4-((3-(5,6,7,8- tetrahydro-1,8-naftiridin-4- il)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	0,1670	0,1906		544	A1
285	4-metil-6-fenil-N-(4-((3- (5,6,7,8-tetrahydro-1,8- naftiridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-3- piridazinamina	+	++		487	A2
286	4-metil-6-(4-metil-1,3- tiazol-2-il)-N-(4-((3- (5,6,7,8-tetrahydro-1,8- naftiridin-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-3- piridazinamina		+		508	A2
287	N-(4-((3-(2,3-dihidro-1H- pirrol[2,3-b]piridin-4-il)- 2-piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	0,0833	0,0103		509	A1
288	N-(4-((3-(2,3-dihidro-1H- pirrol[2,3-b]piridin-4-il)- 2-piridinil) óxi) fenil)-4- (4-metil-1,3-tiazol-2-il) ftalazinamina	+++	+		530	A2
289	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(5- metil-2-piridinil) ftalazinamina	0,0241	0,0019		500	A1
290	N-(2-((2-(2-((4-(metilóxi) fenil) metil) amino)-4- piridinil)fenil) óxi)-5- pirimidinil)-4- fenilftalazinamina		+		604	D
291	N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3- (4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	0,0157	0,0030		642	D
292	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(6-(metilóxi)- 2-piridinil) ftalazinamina	+++	+++		515	A1
293	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(6- (metilóxi)-2-piridinil) ftalazinamina	+++	+++		516	A1
294	N-(4-((3-(2-(1-azetidil)- 4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-		+++		524	D

	fenilftalazinamina					
295	N-(4-((3-(2-((3-(1-azetidil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	++	+++		581	D
296	acetato de (6-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil) metila	+++	+++		557	A1
297	(6-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil) metanol	+++	+++		515	A1
298	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(6-((metilóxi) metil)-2-piridinil) ftalazinamina	+++	+++		530	A1
299	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil) fenil) ftalazinamina	++	+++	+	541	A2
300	N-(4-((3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	++	++	++	471	A1
301	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metilfenil) ftalazinamina	0,0055	0,0031	0,1664	486	A1
302	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-metil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	+	436	A2
303	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(fenilmetil) ftalazinamina	0,0032	0,0166	0,7287	486	A1
304	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina	0,0164	0,0687	0,7884	478	A1
305	(3-(4-((4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) metanol	+++	+++	+	502	A1
306	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-clorofenil) ftalazinamina	+++	+++	++	506	A1
307	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2-tienil) ftalazinamina	+++	+++	++	492	A1
308	N-(4-((3-(3-amino-1H-	+++	+++	+	476	A2

	pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenil-5,6,7,8- tetrahydroftalazinamina					
309	N-(4-((3-(3-amino-1H- pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-1,3- tiazol-2-il) ftalazinamina	+++	+++	+	493	A1
310	N-(4-((3-(2- (hidroxiamino)-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	+++	+++		500	A1
311	N-(5-(3,4'-bipiridin-2- ilóxi)-2-pirimidinil)-4- fenilftalazinamina	+	+		470	A3
312	N-(4-((3-(3-amino-1H- pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi)-3-fluorofenil)-4-(4- metil-1,3-tiazol-2-il) ftalazinamina	+++	+++		511	A1
313	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4- feniltieno[2,3-d]piridazin- 7-amina	+++	+++		491	A1
314	N-(4-((3-(3-amino-1H- pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi)-3-fluorofenil)-4- fenilftalazinamina	0,0045	0,0024		490	A1
315	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(4- clorofenil) ftalazinamina	+++	+++		519	A1
316	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3- (metilsulfonil) fenil) ftalazinamina	+++	+++		562	A1
317	N-(4-((3-(3-amino-1H- pirazol-4-il)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		502	A1
318	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(3- (metilsulfonil) fenil) ftalazinamina	0,0238	0,0056		563	A1
319	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(4- (metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		515	A1
320	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		514	A1
321	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-(etilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		528	A1
322	N-(4-((3-(2-amino-4-	+++	+++		528	A1

	pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-(etilóxi) fenil) ftalazinamina					
323	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1- piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2- piridinil) óxi) fenil)-4-(2- piridinil) ftalazinamina	++	+++		625	D
324	N-(4-((3-(2-((3-(3- (dimetilamino)-1- pirrolidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2- piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	+++	+++		638	D
325	4-(2-((4-((4-fenil-1- ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2- pirimidinol	+			485	D
326	N-(4-((3-(2-((3-(2,6- dimetil-4-morfolinil) propil) amino)-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	+++	+++		639	D
327	N-(4-(2-((4-((4-fenil-1- ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2- pirimidinil)-beta-alanina	++	+		556	D
328	N-(4-((3-(2-((3-((2S,5S)- 2,5-dimetil-4-morfolinil) propil) amino)-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	0,0650	0,0043		639	D
329	1-(3-(4-((4-((3-(2-amino- 4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1- ftalazinil) fenil) etanona				526	A1
330	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-1,3- tiazol-2-il) ftalazinamina	+++	+++	+++	505	A1
331	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2- tienil) ftalazinamina	+++	+++	+++	504	A1
332	N-(6-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(4- metil-2-tienil) ftalazinamina	0,0052	0,0016	0,0033	505	B1
333	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1- piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2- piridinil) óxi) fenil)-4- fenilftalazinamina	+++	+++	+++	624	D
334	N-(4-((3-(2-amino-4- pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-metil-6-(1- piperidinil)-3- piridazinamina	++	+++	+	455	A2

335	4-fenil-N-(4-((3-(2-((4-piperidinilmetil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+	++	+	581	D
336	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-((dimetilamino) metil) fenil) ftalazinamina	+	++	+	541	E
337	3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino)-1,2-propanodiol	+++	+++	++	558	D
338	N,N-dimetil-N'-(4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-1,4-butanodiamina	+++	+++	+++	583	D
339	3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino)-1-propanol	+++	+++	++	542	D
340	4-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++	++	610	D
341	2,2'-((3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) propil) imino) dietanol	++	+++	++	629	D
342	(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) metanol	+++	+++	++	514	A1
343	3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenol	+++	+++	+++	500	A1
344	3-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil)-1-propanol	+++	+++	+++	542	A1
345	2-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	++	504	A1
346	1-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol	+++	+++	++	528	A1
347	2-(etil(4-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) butil) amino) etanol	+++	+++	+++	627	D

348	2-(etil(4-((4-(2-((4-(4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) butil) amino) etanol	+++	+++	++	591	D
349	2-(etil (3-((4-(2-((4-(4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) propil) amino) etanol	++	+++	++	613	D
350	2-(etil (3-((4-(2-((4-(4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) propil) amino) etanol	+++	+++	++	577	D
351	(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) metil dihidrogen fosfato	++	+++		594	F
352	(1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-3-piperidinil) metanol	+++	+++		521	A2
353	(1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-4-piperidinil) metanol		+++		521	A2
354	1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-3-piperidinol	0,0874	0,0259		507	A2
355	2-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol	+++	+++		528	A1
356	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-piridinil) ftalazinamina	+++	+++		485	A1
357	2-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil)-2-propanol	+++	+++		542	A1
358	1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-4-piperidinol	+	+++		507	A1
359	3-((4-(2-((4-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino)-1-propanol	+++	+++		563	A1
360	(1S)-1-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-	+++	+++		528	A2

	piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol					
361	(1R)-1-(3-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol	+++	+++		528	A1
362	fosfato de dihidrogênio de 3-(3-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) propila	+++	+++		622	F
363	3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) amino)-1-ftalazinil) fenol	+++	+++		501	A1
364	2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenol	++	+++		500	A1
365	2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) amino)-1-ftalazinil) fenol	0,0276	0,0113		501	A1
366	fosfato de dihidrogênio de 3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenila	++	++		580	F
367	3-((4-(2-((5-((4-fenil-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino)-1-propanol	+++	+++		543	A1
368	2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil dihidrogen fosfato	+	+		580	F
369	(1S)-1-(3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) amino)-1-ftalazinil) fenil) etanol	+++	+++		529	A2
370	(3-(6-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-5-metil-3-piridazinil) fenil) metanol	+++	+++		478	A2
371	2-(4-((4-((2'-amino-3,4'-bipiridin-2-il) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenol	++	+++		499	A1
372	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-fluoro-5-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		532	A1
373	3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-	+++	+++		518	A1

	ftalazinil)-4-fluorofenol					
374	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-(3-(dimetilamino) propil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		585	A2
375	(3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil) fenil) metanol	+++	+++		515	A1
376	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(2-fluoro-5-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		533	A1
377	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-((trifluorometil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		568	A1
378	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(3-((trifluorometil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		569	A1
379	3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		519	A1
380	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(5-fluoro-2-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		532	A1
381	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(5-fluoro-2-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	++	+++		533	A1
382	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-((trifluorometil) óxi) fenil) ftalazinamina	++	+++		568	A1
383	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(2-((trifluorometil) óxi) fenil) ftalazinamina	+	+++		569	A1
384	(2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) metanol	+++	+++		514	A1
385	(2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil) fenil) metanol	++	+++		515	A1
386	2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		518	A1

387	2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		519	A1
388	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(3-((3-(dimetilamino) propil) óxi) fenil) ftalazinamina	++	+++		586	A2
389	N-(6-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenilftalazinamina	+++	+++		625	D
390	4-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) ftalazinamina	+++	+++		611	D
391	fosfato de dihidrogênio de 2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil) fenila	1,5953	0,6409		581	F
392	fosfato de dihidrogênio de 3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil) amino)-1-ftalazinil) fenila	+	+		581	F
393	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(1-piperazinil) ftalazinamina	+	++		492	B4
394	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il) ftalazinamina	+++	+++		532	B4
395	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3,4-dimetil-1-piperazinil) ftalazinamina	+++	+++		520	B4
396	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(5-metil-2-piridinil) ftalazinamina	0,0047	0,0008		499	A1
397	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il) ftalazinamina	+++	+++		533	B4
398	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-((3S)-3-metil-1-piperazinil) ftalazinamina		++		506	B4
399	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)	+	++		506	B4

	óxi) fenil)-4-((3R)-3-metil-1-piperazinil) ftalazinamina					
400	N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	++	+++		628	D
401	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-((8aS)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il) ftalazinamina	+++	+++		532	B4
402	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-((8aS)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il) ftalazinamina	+++	+++		533	B4
403	N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3-(1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	+++	+++		627	D
404	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2-piridinil) ftalazinamina	++	+++		499	A1
405	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(4-metil-2-piridinil) ftalazinamina	++	+++		500	A1
406	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il) ftalazinamina	+++	+++		546	B4
407	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il) ftalazinamina	+++	+++		488	B7
408	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il) ftalazinamina	+++	+++		488	B7
409	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(4-metil-2-piridinil) ftalazinamina	++	+++		639	D
410	4-(6-(metilóxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		655	D
411	N-(4-((3-(2-((3-(3S)-3-metil-1-piperazinil) propil)	+++	+++		624	D

	amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina					
412	4-(4-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(4-morfolinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	++	+++		626	D
413	2-(((3-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-1-ftalazinil) fenil) metil) amino) etanol		+++		557	A2
414	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(3-metil-5-isotiazolil) ftalazinamina				506	A1
415	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-fenilftalazinamina	+++	+++	+++	486	A1
416	2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,0541	0,0145	0,1338	504	A1
417	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-ilóxi) fenil)-4-metil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	+	432	A2
418	2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	++	448	A2
419	2-((4-((4-metil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	++	468	A2
420	2-((4-((4-etil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,0568	0,0071	0,3140	462	A2
421	ácido 3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino)-1-propanossulfônico	++	++	+	607	D
422	4-metil-N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	++	589	D
423	N,N-dimetil-N'-(4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-1,4-butanodiamina	+++	+++	++	548	D
424	4-metil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)	+++	+++	++	574	D

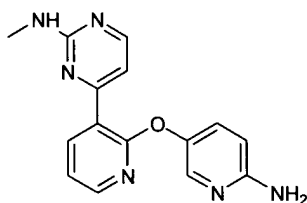
	óxi) fenil)-3-piridazinamina					
425	4-metil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-pirrolidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-3-piridazinamina	+++	+++	++	560	D
426	N,N-dietil-N'-(4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-1,3-propanodiamina	+++	+++	++	562	D
427	ácido 4-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) butanóico	+++	+++	+	571	D
428	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-ilóxi) fenil)-4-metil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinamina	+++	+++	+	453	A2
429	3-((4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino)-1-propanol	+++	+++	++	507	D
430	ácido 4-((4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil) amino) butanóico	+++	+++	+	535	D
431	2-((5-((4-fenil-1-ftalazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	+++	485	A1
432	2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'(1'H)-ona		+	+	485	A1
433	ácido 3-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) amino)-6-fenil-4-piridazinacarboxílico	+	+	+	478	A1
434	2-((4-((4-metil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-piridazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,0986	0,0095	1,000	469	A2
435	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-etil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		463	C
436	2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-(4-piridinil) benzonitrila	++	+++		493	A1
437	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-(2-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		515	A1
438	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)	+++	+++		515	A1

	óxi) fenil)-4-(3-(metilóxi) fenil) ftalazinamina					
439	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-etil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		464	C
440	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-4-(2-(metilóxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		516	A1
441	2-((4-((4-(3-(metilóxi) fenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	++	++		514	A1
442	2-((4-((4-(2-(metilóxi) fenil)-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,3748	0,0330		514	A1
443	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-metil-6-(3-(metilóxi) fenil)-3-piridazinamina	+++	+++		479	A2
444	2-((5-((4-etil-6-fenil-3-piridazinil) amino)-2-piridinil) óxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	++	+++		463	C
445	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-fenil-4-propil-3-piridazinamina	0,0235	0,0031		477	A2
446	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-((metilóxi) metil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		479	A2
447	2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil) amino) fenil) óxi)-3-(4-piridinil) fenol		+		484	A1
448	N-(4-((2-(metilóxi)-6-(4-piridinil) fenil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	0,1101	0,0096		498	A1
449	4-etil-N-(6-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		604	D
450	4-etil-6-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-3-piridazinamina	+	+++		589	D
451	4-etil-6-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)-3-piridinil)-3-piridazinamina	++	+++		590	D
452	N-(4-((3-(2-((3-(3-fluoro-1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-	+++	+++		628	D

	piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina					
453	N-(4-((3-(2-((3-(3,3-difluoro-1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-4-fenilftalazinamina	+++	+++		646	D
454	4-(6-(metilóxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		641	D
455	4-(6-(metilóxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-pirrolidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		627	D
456	4-etil-N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		603	D
457	4-etil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-3-piridazinamina	+++	+++		589	D
458	4-etil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-3-piridazinamina	+++	+++		588	D
459	4-etil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-pirrolidinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil)-3-piridazinamina	++	+++		574	D
460	4-(6-(metilóxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil) propil) amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi) fenil) ftalazinamina	+++	+++		642	D

Preparações dos seguintes intermediários adicionais e compostos de fórmulas I-III devem ainda auxiliar na apreciação do escopo da presente invenção.

Exemplo 461



Síntese de 4-(2-(6-aminopiridin-3-ilóxi) piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

Etapa 1. Síntese de 4-(2-(6-bromopiridin-3-ilóxi) piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

5 A uma suspensão de carbonato de cézio (8,9 g, 27 mmol) e 6-bromopiridin-3-ol (2,6 g, 15 mmol) foi adicionado 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (3,0 g, 14 mmol). A mistura de reação foi selada e aquecida a 125 °C durante 16 h. A mistura foi resfriada e diluída com água e a solução aquosa foi extraída com DCM (3x75 mL). Os orgânicos combinados
10 foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo para dar um óleo marrom, que foi tomado em um pouco de DCM e purificado em uma coluna ISCO de 120 g, eluindo com um gradiente de 0-100% de EtOAc/DCM, para dar 4-(2-(6-bromopiridin-3-ilóxi) piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina como um sólido branco indefinido. MS m/z = 295
15 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{15}H_{12}BrN_5O$: 358,2.

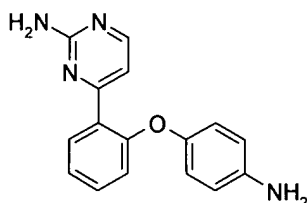
Etapa 2. 4-(2-(6-Aminopiridin-3-ilóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito em Tet. Let. 2001 42, 3251-3254. Uma suspensão de 4-(2-(6-bromopiridin-3-ilóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina (2,42 g, 6,76
20 mmol) e óxido de cobre (i) (0,145 g, 1,01 mmol) em 35 mL de etileno glicol em um vaso de pressão de aço inoxidável de 25 mL com uma barra de agitação foi resfriado a 0 °C, e amônia anidra foi borbulhada durante 15 min. A mistura avermelhada heterogênea foi selada, e aquecida a 100 °C em um
25 banho de óleo durante a noite. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e ventilada. A reação foi dividida entre água e DCM. A camada aquosa foi extraída 4x com DCM. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo para dar 2 g de um sólido amarelo claro. Eles foram ainda purificados por adsorção sobre 10

g de sílica gel de MeOH/MC e purificados por cromatografia de sílica gel, ISCO, 120 g, ciclo de 40 min, 0-70% 90/10 MC/MeOH em MC para dar 4-(2-(6-aminopiridin-3-ilóxi) piridin-3-il) -N-metilpirimidin-2-amina como um sólido branco. MS $m/z = 295$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{15}H_{14}N_6O$: 294,3.

5

Exemplo 462



Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) fenil) pirimidin-2-amina

Etapas 1. Preparação de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofenóxi) fenil)-1,3,2-dioxaborolano

A uma solução de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (2,00 g, 9,09 mmol) em DMF foi adicionado carbonato de potássio (2,51 g, 18,2 mmol) e 1-fluoro-4-nitrobenzeno (0,964 ml, 9,09 mmol). A mistura de reação foi varrida com nitrogênio, selada, e aquecida a 120 °C. Após 18 h, água foi adicionada e a mistura foi extraída 2x com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo, e o
bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel, eluindo com 0-15% de EtOAc/hexanos para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofenóxi) fenil)-1,3,2-dioxaborolano como um sólido branco. MS $m/z = 342$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{18}H_{20}BNO_5$: 341,17.

Etapas 2. Preparação de 4-(2-(4-nitrofenóxi) fenil) pirimidin-2-amina

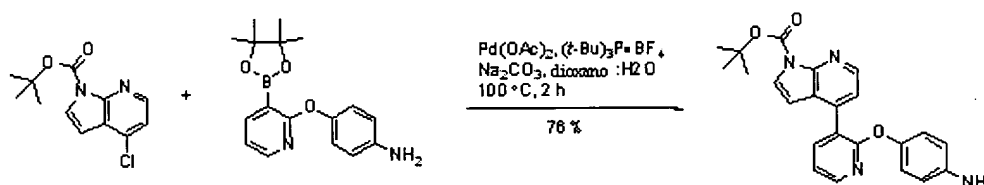
O composto de etapa 1 (0,034 g, 0,054 mmol), acetato de potássio (0,26 g, 2,7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofenóxi) fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,460 g, 1,3 mmol), e 4-cloropirimidin-2-amina (0,17 g, 1,3 mmol) foram combinados em um tubo selado sob nitrogênio, ao qual 7 mL de ACN e água (0,73 ml, 40 mmol) foram adicionados. A reação foi

selada e aquecida a 85 °C durante a noite. A reação foi diluída com DCM e água, e extraída 2x com DCM. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo. O material resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (MeOH/DCM) para dar 4-(2-(4-nitrofenóxi) fenil) pirimidin-2-amina como um sólido branco MS $m/z = 309 [M+H]^+$. Calculado para $C_{16}H_{12}N_4O_3$: 308,3.

Etapa 3. Preparação de 4-(2-(4-aminofenóxi) fenil) pirimidin-2-amina

4-(2-(4-Nitrofenóxi) fenil) pirimidin-2-amina (0,280 g, 0,908 mmol) e paládio, 10% em peso (base de peso seco) em carbono ativado a 50% molhado com água (0,193 g, 0,182 mmol) foram combinados sob nitrogênio e diluído com 5 mL de MeOH. A atmosfera foi substituída com hidrogênio, e a mistura foi agitada rapidamente durante a noite. A reação foi varrida com nitrogênio e foi filtrada através de celite, enxaguando com MeOH. Concentração a vácuo deu 4-(2-(4-aminofenóxi) fenil) pirimidin-2-amina MS $m/z = 279 [M+H]^+$. Calculado para $C_{16}H_{14}N_4O$: 278,3.

Exemplo 463



Síntese de 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila

Em um tubo selado purgado com argônio, 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila (2,77 g, 11,0 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina (5,14 g, 16,5 mmol), carbonato de sódio (3,49 g, 32,9 mmol), 1,4-dioxano (32,3 ml, 11,0 mmol), e água (11,7 ml, 11,0 mmol) foram adicionados. O tubo foi selado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. Acetato de paládio (0,246 g, 1,10 mmol) e tetrafluroroborato de tri-t-butilfosfônio

(0,637 g, 2,19 mmol) foram adicionados, e o tubo foi selado e aquecido a 100°C. Após ~105 min, o aquecimento foi parado, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e passada através de um chumaço de celite com a ajuda de EtOAc. O filtrado foi secado sobre MgSO₄, filtrado, e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em 120 g de coluna de sílica gel usando DCM e 95:05 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH) para varrer os pontos não polares, então 80:20 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH) para coletar o produto Boc. Um óleo marrom viscoso foi obtido. Após assentar o óleo em temperatura ambiente durante várias horas, os cristais foram formados. O óleo foi resfriado a 0°C e sólido amarelo claro precipitou após adição de quantidades pequenas de hexanos e um pouco de éter além de raspar a parede com uma espátula. O sólido amarelo claro foi filtrado, lavado com hexanos frios, e secado sob vácuo. Este sólido, 4-(2-(4-aminofenóxi) piridin-3-il) -1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila foi principalmente o produto de acordo com 1H RMN. MS Calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃: [M]⁺=402. Encontrado: [M+H]⁺=403.

Exemplo 464

Síntese de 3-(4-cloroftalazin-1-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-
amina

Um frasco de pressão re-selável foi carregado com diclorobis (trifenil-fosfina)paládio(II) (106 mg, 0,15 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,13 ml, 1,5 mmol), 1,4-dicloroftalazina (300mg, 1,5 mmol), iodeto de cobre (I) (29 mg, 0,15 mmol), TEA (4,2 mL, 30,1 mmol), e ACN (15,0 mL, 0,1M). O vaso foi selado e a mistura foi agitada durante a noite a 90 °C. No próximo dia, a reação foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada sobre celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um resíduo marrom, que foi purificado por cromatografia de sílica gel ISCO (5%-7% de 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH para dar 3-(4-cloroftalazin-1-il)-N,N-

dimetilprop-2-in-1-amina. MS m/z = 246 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{13}H_{12}ClN_3$: 245,7.

Exemplo 465

Síntese de 1-(4-cloroftalazin-1-il) piperidin-3-ol

- 5 Um frasco de pressão re-selável foi carregado com carbonato de potássio (273 mg, 2,0 mmol), 1,4-dicloroftalazina (590 mg, 3,0 mmol), piperidin-3-ol (200 mg, 2,0 mmol) e metilsulfinilmetano (10 mL, 0,2 M). O vaso foi selado e a mistura agitada a 90 °C durante 24 h. No próximo dia, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com 5 mL de DMSO.
- 10 A solução foi purificada por cromatografia líquida de fase reversa de Gilson (10% a 90% de $CH_3CN/H_2O/0,1\%TFA$) para dar 1-(4-cloroftalazin-1-il) piperidin-3-ol. MS m/z = 264 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{13}H_{14}ClN_3O$: 263,7.

Exemplo 466

Síntese de 1-cloro-4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazina

- 15 Etapas 1: Preparação de ácido 2-(4-metiltiazol-2-carbonil) benzóico

- Um RBF seco de 250 mL sob nitrogênio foi carregado com THF (35,3 mL, 0,4 M), e resfriado a -78 °C, via banho de gelo seco em acetona. n-Butil lítio (6,3 mL, 15,8 mmol) foi adicionado via seringa.
- 20 Enquanto mantendo a mistura de reação a -78 °C, 4-metiltiazol (1,4 g, 15,1 mmol) em 40 mL de THF foi adicionado via adição de funil durante 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 2h, deixada aquecer até 0 °C durante meia hora, então resfriada de novo a -78 °C e isobenzofuran-1,3-diona (3,4 g, 22,7 mmol) em 25 mL de THF rapidamente adicionado. A
- 25 reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a 30 mL, diluída com 60 mL de água, resfriada a 0 °C e acidificada com 6N de HCl para pH4, e extraída com DCM (3X100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas até secar sob pressão reduzida. O resíduo resultante

foi triturado com DCM para dar ácido 2-(4-metiltiazol-2-carbonil) benzóico. MS $m/z = 248$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{12}H_9NO_3S$: 247,3.

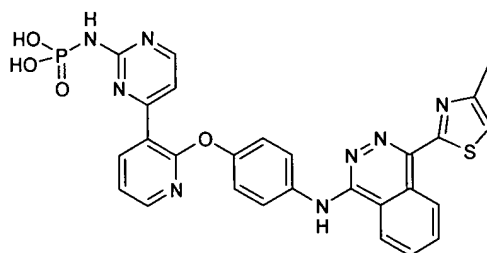
Etapas 2: Preparação de 4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1(2H)-ona

- 5 Um RBF equipado com uma barra de agitação e condensador de refluxo foi carregado com ácido 2-(4-metiltiazol-2-carbonil) benzóico (1,9 g, 7,7 mmol), hidrazina (1,3 mL, 226,9 mmol), e etanol (40 mL, 0,2 M) enquanto mantido sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada sob refluxo durante a noite, então resfriada em temperatura ambiente.
- 10 O precipitado resultante foi filtrado e lavado com DCM para dar 4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1(2H)-ona. MS $m/z = 244$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{12}H_9N_3OS$: 243,2.

Etapas 3: Preparação de 1-cloro-4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazina

- 15 Um RBF seco de 50 mL equipado com uma barra de agitação e condensador de refluxo foi carregado com 4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1(2H)-ona (1,6 g, 6,6 mmol) e oxicloreto de fósforo (7,4 mL, 78,9 mmol). A mistura foi agitada sob refluxo durante 18 h, então despejada sobre gelo enquanto agitando com vigor. Para a mistura gelada foi adicionado 6N de NaOH até pH=9. A agitação foi continuada vigorosamente até formar sólidos.
- 20 Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secados em forno para dar 1-cloro-4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazina. MS $m/z = 262$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{12}H_8ClN_3S$: 261,7.

Exemplo 467

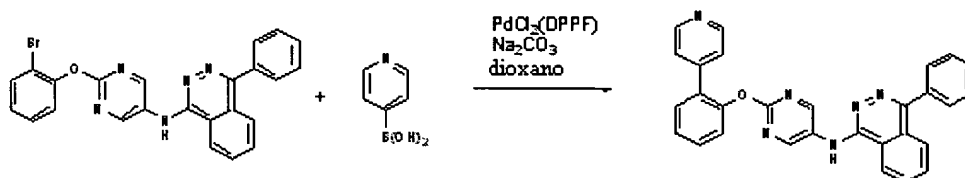


- 25 Síntese de dihidroiodeto de ácido 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilfosforamídico

Etapa 1. A uma suspensão amarela de N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-amina (0,335 g, 0,664 mmol) e pirofosfato de tetrabenzila (0,501 g, 0,930 mmol) em 6,6 mL de THF sob nitrogênio a 0 °C foi adicionado bis(trimetilsilil) amida de sódio 1 M em THF (2,32 ml, 2,32 mmol) em gotas durante 3 min para dar uma solução vermelho profundo. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada 3x com NaHCO₃ aquoso saturado, 1x salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O material foi purificado por cromatografia de sílica gel, ISCO, 40 g, ciclo de 50 min, 0-60% 90/10 de DCM/MeOH em DCM para dar 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilfosforamidato de dibenzila como um sólido amarelo MS m/z = 765 [M+H]⁺. Calculado para C₄₁H₃₃N₈O₄PS: 764,8.

Etapa 2. A uma mistura levemente turva de 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilfosforamidato de dibenzila (0,086 g, 0,11 mmol) em 3 mL 5:1 ACN/DCM foi adicionado iodotrimetilsilano (0,16 ml, 1,1 mmol) em gotas via seringa em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após 5 min, 0,6 mL de MeOH foi adicionado e a barra de agitação foi removida. A reação foi concentrada a vácuo e colocada em suspensão em DCM e filtrada. O sólido laranja resultante foi coletado e secado a vácuo de modo a dar dihidroiodeto de ácido 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il) ftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilfosforamídico como um sólido laranja. MS m/z = 585 [M+H]⁺. Calculado para C₂₇H₂₁N₈O₄PS: 584,6.

Exemplo 468



Etapa 1. 2-(2-Bromofenóxi)-5-nitropirimidina

KH (6,29 g, 47,0 mmol, 30% em óleo mineral) foi lavado com hexano sob uma atmosfera de argônio. Hexano foi substituído com THF (62,7 ml, 18,8 mmol). A solução foi resfriada a 0 °C. 2-Bromofenol (2,00 mL, 18,8 mmol) foi adicionado em porções lentamente a 0 °C. A reação foi aquecida em temperatura ambiente e uma suspensão branca formada. Após 15 min, o borbulhamento cessou e 2-cloro-5-nitropirimidina (3,00 g, 18,8 mmol) foi adicionado em porções em temperatura ambiente e uma mistura marrom formada. Após 15 min, TLC mostrou que a reação estava completa e um produto polar novo formado. Água e/ou solventes alcoólicos foram usados em quantidades mínimas durante o trabalho da reação. O material de reação bruto foi passado através de um chumaço de celite, lavado com THF sob uma cobertura de nitrogênio. Cuidado é recomendado para não deixar o chumaço de celite secar porque KH é inflamável e pode acender causando um incêndio. O bolo de celite úmido foi imediatamente transferido para um RBF contendo THF. O excesso de KH foi resfriado bruscamente com água lentamente sob atmosfera de argônio. O filtrado foi concentrado para dar um sólido amarelo. ¹H RMN mostrou principalmente produto, 2-(2-bromofenóxi)-5-nitropirimidina. MS Calculado para C₁₀H₆BrN₃O₃: [M]⁺=295; Encontrado: [M+H]⁺=296, [M+2H]⁺=297.

Etapa 2. 2-(2-Bromofenóxi) pirimidin-5-amina

A uma solução de 2-(2-bromofenóxi)-5-nitropirimidina (5,30 g, 17,9 mmol) em DMF (35,8 ml, 17,9 mmol) foi adicionado cloreto de estanho (II) (17,0 g, 89,5 mmol) e água (4,48 ml, 17,9 mmol). A reação foi sonicada durante 15 min e se tornou vermelho profundo e de natureza exotérmica. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 4 h, a reação foi diluída com EtOAc, resfriada a 0 °C e neutralizada com 10% de NaOH. O resíduo de estanho precipitou da solução. A reação foi diluída com EtOAc. A suspensão foi deixada assentar. A camada orgânica foi decantada e passada

através de um funil de vidro fritado. Este procedimento foi repetido duas mais vezes para extrair o produto em uma camada orgânica. A camada orgânica, contendo o produto, foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 90:10 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH: NH_4OH). Quando da concentração das frações de produto, o sólido marrom resultante foi dissolvido/colocado em suspensão em DCM, lavado com água para remover o DMF, lavado com salmoura, secado sobre MgSO_4 , filtrado, e concentrado. Sólido amarelo, 2-(2-bromofenóxi) pirimidin-5-amina foi obtido. MS Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$: $[\text{M}]^+=265$. Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+=266$, $[\text{M}+2\text{H}]^+=267$.

Etapa 3. N-(2-(2-Bromofenóxi) pirimidin-5-il)-4-fenilftalazin-1-amina

2-(2-Bromofenóxi) pirimidin-5-amina (3,01 g, 11,3 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (2,72 g, 11,3 mmol), e butan-2-ol (56,6 ml, 11,3 mmol) foram colocados em um tubo selado. O vaso de reação foi selado e a mistura aquecida a 120 °C. Após 1,5 h, LCMS mostrou principalmente produto como $[\text{M}+\text{H}]^+=470$ e uma quantidade pequena de material de partida bromo. 200 mg de ftalazina foi adicionado. Após outra 3,5 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente. Hexano foi adicionado para permitir a precipitação de um sólido amarelo. Os sólidos amarelos foram filtrados e recristalizados com DCM e hexanos. Os sólidos marrom escuro resultantes foram secados sob vácuo durante a noite, dando o produto, N-(2-(2-bromofenóxi) pirimidin-5-il)-4-fenilftalazin-1-amina.

O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 90:10 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH: NH_4OH). As frações de produto foram concentradas para dar uma segunda colheita do composto título como um sólido marrom. MS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}$: $[\text{M}]^+=469$; Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+=470$, $[\text{M}+2\text{H}]^+=471$.

Etapa 4. 4-Fenil-N-(2-(2-(piridin-4-il) fenóxi) pirimidin-5-il) ftalazin-1-amina

Em um tubo selado purgado com argônio, N-(2-(2-bromofenóxi) pirimidin-5-il)-4-fenilftalazin-1-amina (150 mg, 319 μ mol), ácido piridin-4-ilborônico (157 mg, 1,27 μ mol), Pd(DPPF)Cl₂ (47 mg, 64 μ mol), carbonato de sódio (239 μ l, 478 μ mol), e 1,4-dioxano (1,60 ml, 319 μ mol) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. O tubo foi selado e aquecido a 100 °C durante 18 h. Após 16 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc e 10 mL de água. O produto foi extraído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 60:40 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH). O sólido marrom claro resultante foi dissolvido em 15 mL de DCM, os solventes foram removidos sob vácuo, dando o composto título como um sólido marrom claro. MS Calculado para C₂₉H₂₀N₆O: [M]⁺=468. Encontrado: [M+H]⁺=469.

Exemplo 469

Síntese de N-(4-(3-(2-Amino-5-fluoropirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1. N-(4-(3-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Sob uma atmosfera de argônio, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (390 mg, 2,34 mmol) e ácido 2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-ilborônico (1,01 g, 2,34 mmol) foram dissolvidos em 1,2-dimetoxietano (15,6 ml, 2,34 mmol) em um tubo de teste de tampa de rosca. Carbonato de sódio (4,67 ml, 9,34 mmol) foi adicionado seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,270 g, 0,234 mmol). O tubo foi purgado com argônio, selado, e aquecido a 85 °C. Após 3 h, LCMS mostrou principalmente o produto, uma quantidade pequena de material de partida sendo deixada. 100 mg de Diclorofluoropirimidina

foram adicionados, e a reação foi agitada durante a noite. Após 22 h, LCMS mostrou conversão completa para o produto. Água foi adicionada. O produto foi extraído com DCM. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada. Hexano foi adicionado no resíduo. Um precipitado sólido castanho foi filtrado com a ajuda de hexano. O produto foi purificado usando uma cromatografia de coluna ISCO em sílica gel eluindo com 80:20 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH: NH_4OH) e foi obtido como um sólido amarelo, N-(4-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (1,13 g, 93% de rendimento). MS Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{ClFN}_6\text{O}$: $[\text{M}]^+=520$. Encontrado: $[\text{M}+1]^+=521$.

Etapa 2. 5-Fluoro-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butila

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito em Garnier, E.; Andoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poulain, D.; Lebreton, B.; Guillaumet, G. J. Org. Chem. 2004, 69, 7809. Xantphos (281 mg, 486 μmol) e 1,4-dioxano (12151 μl , 2430 μmol) foram adicionados em um tubo selado. O tubo foi purgado com argônio, então acetato de paládio (II) (55,0 mg, 243 μmol) foi adicionado. A mistura foi agitada sob argônio durante 10 min. Em um tubo selado separado, N-(4-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (1,27 mg, 2,43 mmol), carbamato de terc-butila (712 mg, 6,08 mmol), carbonato de potássio (10,1 g, 72,9 mmol), e 1,4-dioxano (12,2 ml, 2,43 mmol) foram adicionados. Então, a solução de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{xantfos}$ foi adicionada via uma seringa. A mistura resultante foi aquecida a 110 °C sob argônio com agitação vigorosa. Após 3,5 h, LCMS mostrou principalmente produto a 1,793 min como $[\text{M}+\text{H}]^+=602$ e produto Boc a 1,602 min como $[\text{M}+\text{H}]^+=502$. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com DCM, passada através de um chumaço de celite e sílica gel (1 cm de espessura cada) com a ajuda de DCM e uma porção pequena de MeOH. O

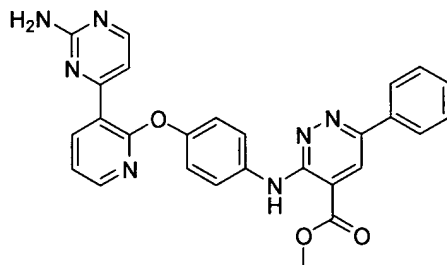
filtrado foi concentrado para dar 5-fluoro-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butila, que foi realizado sem outra purificação. MS Calculado para $C_{34}H_{28}FN_7O_3$: $[M]^+ = 601$. Encontrado: $[M+1]^+ = 602$.

5 Etapa 3. N-(4-(3-(2-Amino-5-fluoropirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Em RBF, 5-fluoro-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-il) pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butila (1,46 g, 2,43 mmol) foi dissolvido em DCM (4,86 ml, 2,43 mmol). TFA (749 μ l, 9,72 mmol) foi
10 adicionado em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 20 min, LCMS mostrou principalmente material de partida. 1 mL de TFA foi adicionado e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. Após 16 h, a reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em DCM. A solução foi resfriada a 0 °C e neutralizada com 2N de
15 NaOH. A pH=5-7, o produto como um precipitado sólido branco. A pH>7, o produto dissolve em DCM. O precipitado foi filtrado com auxiliar de DCM. O produto sólido foi deixado de lado, enquanto o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com uma porção pequena de DCM. Água foi adicionada. Éter foi adicionado e a solução toda foi triturada para precipitar o produto
20 adicional. O sólido foi filtrado com a ajuda de Et₂O. Esta cultura foi combinada com a primeira cultura de sólidos. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em 120 g de sílica gel usando 70:30 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH). Frações contendo o produto foram combinadas, e concentrada, para dar um sólido branco indefinido, que foi triturado em Et₂O.
25 O sólido amarelo resultante foi filtrado com a ajuda de Et₂O e secado a ar. Os sólidos foram purificados ainda via RPLC e somente as frações ácidas Gilson contendo o produto foram combinadas, diluídas com DCM, e lavadas com NaHCO₃ saturado. O orgânico foi secado sobre MgSO₄, filtrado, e concentrado para dar N-(4-(3-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi)

fenil)-4-fenilftalazin-1-amina. MS Calculado para $C_{29}H_{20}FN_7O$: $[M]^+ = 501$.
Encontrado: $[M+1]^+ = 502$.

Exemplo 470



Síntese de 3-((4-((3-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-piridinil) óxi)

5 fenil) amino)-6-fenil-4-piridazinacarboxilato de metila

Um RBF foi carregado com 4-(dimetilamino) piridina (5,4 mg, 44 μ mol), ácido 3-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenilamino)-6-fenilpiridazina-4-carboxílico (210 mg, 440 μ mol), metanol (53 μ l, 1319 μ mol) e 1,3 mL de DCM. A mistura foi resfriada a 0 °C e 1,3-
10 diciclohexilcarbodiimida (100 mg, 484 μ mol) dissolvida em 1,3 mL de DCM foi adicionado. A mistura heterogênea foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 4 h. 1,3 mL de DMF foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 72 h. A mistura foi filtrada através de um chumaço de Celite, lavada com DCM. O filtrado foi concentrado duas
15 vezes a partir de tolueno para remover o excesso de DMF. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel, 0-10% de MeOH/dDCM. Outra purificação foi feita por cromatografia de fase reversa, Gilson, 5-75% de acetonitrila/0,1% de TFA durante 14 min para dar 3-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-2-ilóxi) fenilamino)-6-fenilpiridazina-4-carboxilato de metila de
20 modo límpido como um sólido amarelo brilhante. MS $m/z = 492$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{27}H_{21}N_7O_3$: 491,50.

Exemplo 471

Síntese de 3-cloro-4-metóxi-6-fenilpiridazina:

3,4-Dicloro-6-fenilpiridazina foi sintetizado de ácido g-

oxobenzenobutanóico e 1-(fenilmetil) hidrazina em 2 etapas de acordo com um procedimento por Sircar (Sircar, I. J. Het. Chem. 1983, 20, 1473-1476.) 3,4-Dicloro-6-fenilpiridazina (100 mg, 0,44 mmol) foi combinado com metóxido de sódio (1,1 mL de uma solução de 0,50M em metanol, 0,55 mmol, 1,25 equiv.) e metanol (296 µl, 1,5M) em um tubo re-selável e aquecido a 65 °C durante 1 hora. O metanol foi evaporado a vácuo, e água foi adicionada no resíduo. A mistura foi extraída com DCM, secada sobre K₂CO₃, filtrada e concentrada a vácuo, para dar 3,4-dimetóxi-6-fenilpiridazina e 3-metóxi-4-cloro-6-fenilpiridazina, o composto título, como um sólido.

Exemplo 472

Síntese de 7-cloro-4-fenilfuro[3,2-d]piridazina

Etapas 1. N-terc-butilfuran-2-carboxamida

A uma suspensão de ácido furan-2-carboxílico (10,0 g, 89 mmol) em 100 mL DCM a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado DMF (0,069 ml, 0,89 mmol) e cloreto de oxalila (9,9 ml, 112 mmol) lentamente em quantidades pequenas durante 5 min. A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 3 h, a solução límpida foi concentrada a vácuo e o óleo resultante foi dissolvido em 75 mL de THF e resfriada a 0 °C. Uma solução de terc-butilamina (28 ml, 268 mmol) em 25 mL THF foi adicionada em gotas durante 1 h. O banho foi deixado expirar e a suspensão foi agitada durante o final de semana. A reação foi concentrada a vácuo e dividida entre 1N de NaOH e DCM. A camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para dar N-terc-butilafuran-2-carboxamida como um sólido branco. MS m/z = 168 [M+H]⁺. Calculado para C₉H₁₃NO₂: 167,2.

Etapas 2. 3-Benzoil-N-terc-butilafuran-2-carboxamida

A uma solução agitada de N-terc-butilafuran-2-carboxamida (1,8 ml, 12 mmol) em 100 mL DME sob argônio a -78 °C foi adicionado tert-butil lítio, 1,7 M de solução em pentano (14 ml, 24 mmol) lentamente em

gotas durante 5 min. A mistura heterogênea de reação foi deixada agitar 1 h, em cujo ponto uma solução de N-terc-butilafuran-2-carboxamida (1,8 ml, 12 mmol) em 10 mL de DME foi adicionado durante 5 min, em gotas. Após 15 min, o banho foi removido e a reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. A reação foi resfriada bruscamente por adição de cloreto de amônio aquoso saturado, água, e EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O material resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel, ISCO, 80 g, 0-40% de EtOAc/hexanos durante 33 min para dar um semi-sólido. Este material foi triturado 3 x hexanos para dar 3-benzoil-N-terc-butilafuran-2-carboxamida como cristais branco. MS $m/z = 272 [M+H]^+$. Calculado para $C_{16}H_{17}NO_3$: 271,3.

Etapa 3. Ácido 3-benzoilfuran-2-carboxílico

Para suspensão de 3-benzoil-N-terc-butilfuran-2-carboxamida (0,863 g, 3,18 mmol) em 4 mL de dioxano e 3 mL água foi adicionado ácido sulfúrico (1,02 ml, 19,1 mmol). A mistura foi selada e aquecida a 120 °C durante um total de 48 h. Mais 3,0 equiv de H_2SO_4 foram adicionados, e a reação foi aquecida durante 8 h. A reação foi resfriada e dividida entre água e DCM. A camada aquosa foi extraída com DCM (4x), e os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo para dar ácido 3-benzoilfuran-2-carboxílico como um semi-sólido marrom. Este material foi usado sem outra purificação. MS $m/z = 217 [M+H]^+$. Calculado para $C_{12}H_8O_4$: 216,2.

Etapa 4. 4-Fenilfuro[3,2-d]piridazin-7-ol

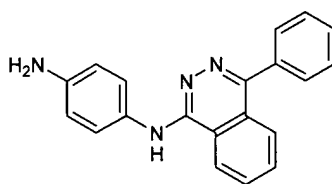
Uma solução marrom de ácido 3-benzoilfuran-2-carboxílico (0,770 g, 3,56 mmol) e hidrazina anidra (0,568 ml, 17,8 mmol) foi aquecida a 100 °C em um tubo selado durante aproximadamente 72 h. A reação foi resfriada, e diluída com NH_4Cl aquoso saturado e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NH_4Cl aquoso saturado e salmoura, e secada sobre sulfato de

sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo para dar 4-fenilfuro[3,2-d]piridazin-7-ol, que foi usado sem outra purificação. MS $m/z = 213$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{12}H_8N_2O_2$: 212,2.

Etapa 5. Cloro-4-fenilfuro[3,2-d]piridazina

5 Uma suspensão de 4-fenilfuro[3,2-d]piridazin-7-ol (0,327 g, 1,5 mmol) e piridina (0,38 ml, 4,6 mmol) em 5 mL de $POCl_3$ foi aquecida com um condensador de refluxo de água resfriada com tubo de secagem a 130 °C durante 3 h. A solução marrom foi resfriada e a reação julgada completa por LCMS. A reação foi despejada sobre gelo com agitação. A solução foi
10 neutralizada com 6 N de NaOH e gelo para controlar a temperatura. A mistura resultante foi extraída em DCM (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados a vácuo. O sólido foi adsorvido sobre 2 g de sílica gel de DCM/MeOH e secado. O material foi purificado por cromatografia de sílica gel, eluindo com
15 0-20% de EtOAc/DCM para dar 7-cloro-4-fenilfuro[3,2-d]piridazina como um sólido branco indefinido. MS $m/z = 231$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{12}H_7ClN_2O$: 230,7.

Exemplo 473



Síntese de N1-(4-fenilftalazin-1-il)benzeno-1,4-diamina

20 Benzeno-1,4-diamina (0,337 g, 3,12 mmol) e 1-cloro-4-fenilftalazina (0,500 g, 2,08 mmol) foram tratados com 7,5 mL de 2-BuOH em um tubo selado e aquecido a 110 °C. A reação rapidamente se tornou uma massa amarela sólida. Após várias horas, a reação foi resfriada e diluída com água. A suspensão foi então dividida entre DCM e 1N de NaOH. A camada
25 aquosa foi extraída em DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, e concentradas a vácuo. O

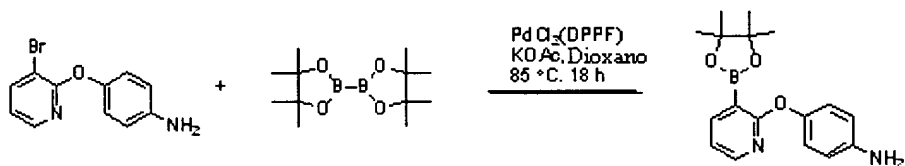
material resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel, ISCO, 40 g, 0-10% de MeOH/MC para dar N1-(4-fenilftalazin-1-il) benzeno-1,4-diamina como um sólido laranja-marrom. MS $m/z = 313$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{20}H_{16}N_4$: 312,4.

5 Exemplo 474

Síntese de 4-(3-bromopiridin-2-ilóxi) benzenamina

3-Bromo-2-cloropiridina (10,3 g, 53,4 mmol), 4-aminofenol (7,00 g, 64,1 mmol), carbonato de cézio (34,8 g, 107 mmol), e DMSO (53 ml, 53,4 mmol) foram adicionados em um tubo de pressão. O tubo foi tampado e
10 colocado em um banho de óleo preaquecido a 130 °C. Após 16 h, a mistura de reação foi agitada e resfriada em água gelada. Água foi adicionada lentamente na mistura e o produto precipitado como um sólido cinza. Os sólidos foram lavados com água, secados sob vácuo em temperatura ambiente para dar 4-(3-bromopiridin-2-ilóxi) benzenamina. MS Calculado para $C_{11}H_9BrN_2O$:
15 $[M]^+=264$. Encontrado $[M+H]^+=265$.

Exemplo 475

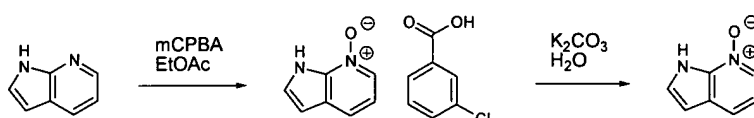


Síntese de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilóxi) benzenamina

Em um tubo selado foi adicionado 4-(3-bromopiridin-2-ilóxi) benzenamina (5,38 g, 20,0 mmol), 1,4-dioxano (101 ml, 20,0 mmol), e acetato de potássio (6,00 g, 61,0 mmol). O tubo foi purgado com argônio.
20 Então $PdCl_2(DPPF)$ (0,700 g, 1,00 mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,0 g, 53,0 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h em
25 temperatura ambiente até uma solução marrom profundo ser formada. O tubo de reação foi então colocado em um banho de óleo preaquecido a 85°C. Após

18 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e passada através de um chumaço de celite com a ajuda de EtOAc para remover as impurezas pretas. O filtrado foi concentrado para dar um óleo marrom. O óleo foi colocado sob vácuo durante o fim-de-semana e se tornou um sólido de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ilóxi) benzenamina. MS Calculado para $C_{17}H_{21}BN_2O_3$: $[M]^+ = 312$. Encontrado: $[M+H]^+ = 313$.

Exemplo 476



Síntese de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO2003082289A1. Uma solução de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina (10,0 g, 84,6 mmol) em EtOAc (846 mL, 84,6 mmol) foi resfriada a 0°C. A uma solução fria foi adicionada uma solução de mCPBA (103 mmol, 23,1 g, 77% puro) em 53 mL de EtOAc durante um período de 1,5 h. Um adicional de 100 mL de EtOAc foi adicionado a diluir a reação. O mCPBA residual foi lavado na mistura de reação por uma porção adicional de EtOAc (25 mL). Um lote de sólido precipitou da solução. A solução resultante foi aquecida em temperatura ambiente, e deixada agitar em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e a suspensão resultante foi filtrada para coletar o N-óxido como o sal de ácido meta-clorobenzóico. O sólido foi lavado com EtOAc adicional e secado sob vácuo. O produto, sal de 1-óxido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina de mCBA foi obtido como um sólido amarelo claro. ^1H RMN em MeOH deuterado indicado predominantemente o sal mCBA do N-óxido.

O sal mCBA foi tratado com base aquosa para liberar o N-óxido. Uma suspensão do sal de N-óxido mCBA (35,5 g, 265 mmol) em 149 mL de água deionizada a 15°C foi tratada com quantidade suficiente de solução aquosa contendo 30% em peso de carbonato de potássio (11,0 g, 79,4

mmol) para elevar o pH da suspensão entre 9,5 a 10,5. Água adicional (74 mL) foi adicionada na mistura enquanto a temperatura foi mantida entre 15°C em temperatura ambiente durante 2 h. A suspensão foi resfriada a 0°C durante 5 h, e então filtrada para recuperar o precipitado. O precipitado foi lavado com água e secado para dar o produto N-óxido branco, 1H-pirrólo[2,3-b]piridina 1-óxido. ¹H RMN (Bruker, 400 MHz, CD₃OD) δ: 8,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

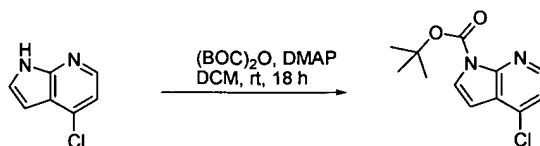
Exemplo 477



Síntese de 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO2003082289A1. Uma solução de azaindol N-óxido (6,82 g, 51,0 mmol) em DMF (36,0 ml, 470 mmol) foi aquecida a 50 °C. Cloreto de metanossulfonila (11,0 ml, 137 mmol) foi adicionado na solução aquecida em uma tal taxa de modo a manter a temperatura de reação a 65 a 75 °C. A mistura resultante foi aquecida a 68-77 °C até a reação foi julgada completa por RPLC. O tempo de reação total foi de 4 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e resfriada bruscamente com água (10 mL). A mistura foi resfriada a 5 °C. 10 N de uma solução de NaOH foi adicionado para elevar o pH da solução a 7. A suspensão resultante foi aquecida em temperatura ambiente, agitada durante 1 h, e então filtrada para coletar o produto. O produto foi lavado com água adicional e secado sob vácuo. Sólido da cor de ferrugem, 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina foi coletado. ¹H RMN (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,0 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

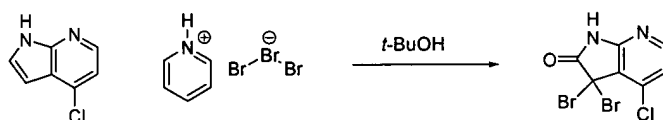
Exemplo 478



Síntese de 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila

A uma solução de 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (3,00 g, 19,7 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,20 g, 9,83 mmol), diclorometano (67,8 ml, 19,7 mmol) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (4,72 g, 21,6 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após 18 h, a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com bicarbonato de sódio saturado, e lavada com salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. A realização da cromatografia de coluna ISCO em sílica gel usando 90:10 Hex:EtOAc deu o produto como um óleo incolor. O óleo foi colocado no forno a vácuo durante a noite para remover EtOAc. Sólido branco, 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila se formou lentamente sob vácuo. MS Calculado para C₁₂H₁₃ClN₂O₂: [M]⁺=252. Encontrado: [2M+Na]⁺ = 527.

Exemplo 479



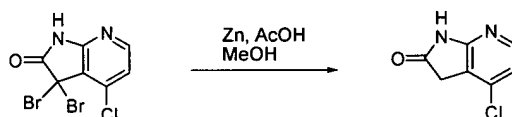
Síntese de 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO2001046196A1. Para uma suspensão agitada de 4-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (2,00 g, 13,1 mmol) em t-BuOH (131 ml, 13,1 mmol) foi adicionado tribrometo de piridínio (14,1 g, 44,2 mmol) por porções pequenas. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após 3 h, LCMS mostrou um produto e um produto mono bromado. 5,00 g de Tribrometo de piridínio foram adicionados. Após 1,5 h, LCMS mostrou

principalmente produto e excesso de tribrometo de piridínio. Após outra 0,5 h, água foi adicionada e o todo foi diluído com EtOAc até todos os sólidos foram dissolvidos. O produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada.

5 Trituração do produto bruto com hexanos deu um sólido laranja. ^1H RMN confirmou o produto, 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (4,07 g, 95% de rendimento). O produto foi insolúvel em DCM e CHCl_3 . MS Calculado para $\text{C}_7\text{H}_3\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}$: $[\text{M}]^+ = 324$. Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325$, $[\text{M}+3\text{H}]^+ = 327$.

10

Exemplo 480

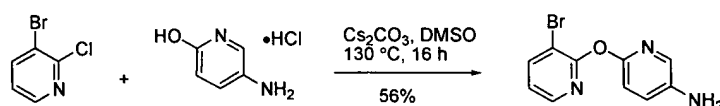
Síntese de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO2001046196A1. Uma mistura de 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (4,07 g, 12,5 mmol), pó de zinco (8,15 g, 125 mmol), AcOH (54,2 ml, 12,5 mmol), e MeOH (54,2 ml, 12,5 mmol) foi agitada em temperatura ambiente. Após 3 h, a mistura de reação foi passada através de um chumaço de celite com a ajuda de EtOAc. O filtrado foi então diluído com salmoura. O todo foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi ainda lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada,

15 mmol) foi agitada em temperatura ambiente. Após 3 h, a mistura de reação foi passada através de um chumaço de celite com a ajuda de EtOAc. O filtrado foi então diluído com salmoura. O todo foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi ainda lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada,

20 concentrada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 70:30 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH: NH_4OH). Frações contendo o produto foram concentradas. Sólido semelhante a algodão branco, 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona foi obtido. MS Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$: $[\text{M}]^+ = 168$. Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169$.

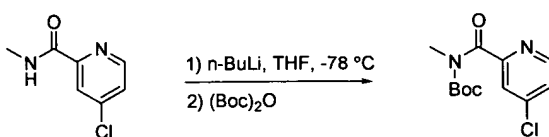
25

Exemplo 481

Síntese de 6-(3-bromopiridin-2-ilóxi) piridin-3-amina

3-Bromo-2-cloropiridina (7,27 g, 37,8 mmol), 5-aminopiridin-2-ol (4,99 g, 45,3 mmol), carbonato de cézio recentemente triturado (36,9 g, 113 mmol), e DMSO (37,8 ml, 37,8 mmol) foram adicionados em um vaso de pressão de fundo redondo de vidro equipado com uma barra de agitação. O vaso foi selado e colocado em um banho de óleo preaquecido a 130 °C. Após 18 h, a reação foi diluída com EtOAc (4x250 mL) e a solução toda foi sonicada. Depois do sólido assentar, o topo da solução foi decantado através de um chumaço de celite e sílica gel (cada camada foi de 1 cm). Este procedimento foi repetido para o resíduo de sal que foi deixado no frasco para remover o produto e DMSO do sal. O filtrado foi concentrado para dar um óleo que incluiu o produto e DMSO. O produto foi extraído com EtOAc (3x300 mL) e DCM (1x100 mL). O EtOAc e as camadas DCM foram lavadas separadamente com uma quantidade mínima de salmoura. As fases orgânicas foram secadas separadamente sobre uma quantidade mínima de MgSO₄. O MgSO₄ foi filtrado e os filtrados foram combinados e concentrados. Um sólido verde claro úmido foi obtido. O sólido foi triturado com hexanos. O sólido foi filtrado, coletado, e secado sob vácuo. O produto, 6-(3-bromopiridin-2-ilóxi) piridin-3-amina foi coletado como sólidos castanho.

Uma segunda batelada foi obtida a partir do filtrado. O filtrado foi concentrado para dar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia de coluna ISCO usando 90:10 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH). Um sólido amarelo claro, foi obtido, secado sob vácuo, dando uma amostra ID: Um sólido verde úmido foi obtido, secado sob vácuo. MS Calculado para C₁₀H₈BrN₃O: [M]⁺ = 265. Encontrado [M+1]⁺ = 266.

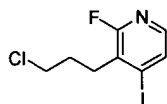
Exemplo 482

Síntese de 4-cloropicolinoil (metil) carbamato de terc-butila

O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito nas referências: Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J. *Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13398. (b) Diaz, D. D.; Finn, M. G. *Org. Lett.* 2004, 6, 43. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. J. *Org. Chem.* 2004, 69, 3735).

Uma solução de 4-cloro-N-metilpicolinamida (1,00 g, 5,86 mmol) em THF (11,7 ml, 5,86 mmol) foi resfriada a -78 °C. Então n-BuLi (2345 µl, 5862 µmol) em THF foi adicionado em gotas a -78 °C. Uma suspensão amarela espessa foi formada em 5 min. A suspensão foi agitada a -78 °C durante 30 min, então aquecida a 0 °C, agitada nesta temperatura durante 10 min, e resfriada de volta a -78 °C. Dicarbonato de di-terc-butila (2,30 mg, 10,6 mmol) em 5 mL de THF foi adicionado em gotas. A reação foi agitada a -78 °C durante 0,5 h e a 0 °C durante 20 min, e aquecida em temperatura ambiente durante 10 min. LCMS mostrou um produto a 2,231 min composto de $[M]^+$, $[M+Na]^+$, $[2M+Na]^+$; e material de partida a 1,631 min em uma relação de 1:3. Após 20 min, LCMS mostrou mais produto formado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Após 2 dias, LCMS mostrou 1:1 Prod:SM. A reação foi parada. O todo foi extraído com EtOAc, lavado com salmoura, secado sobre $MgSO_4$, filtrado, e concentrado. O produto foi purificado realizando-se a cromatografia de coluna em sílica gel usando 80:20 Hex:EtOAc. ^1H RMN mostrou principalmente produto. O produto, 4-cloropicolinoil (metil) carbamato de terc-butila (849 mg, 54% de rendimento) foi coletado como um sólido amarelo claro. MS Calculado para $C_{12}H_{15}ClN_2O_3$: $[M]^+=270$. Encontrado $[2M+Na]^+=563$.

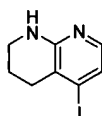
Exemplo 483



Síntese de 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-iodopiridina

A uma solução de -78 °C de 2-fluoro-3-iodopiridina (186 mg, 834 µmol) em tetrahidrofurano (4171 µl, 834 µmol) foi adicionado uma solução de 2M LDA (500 µl, 1,00 mol) em heptano/THF a -78 °C. Após 1 h a -78 °C, 1-cloro-3-iodopropano (512 mg, 2,50 mmol) em 0,5 mL de THF foi adicionado na solução aniônica lentamente a -78°C. Após 30 min a -78°C, a reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi diluída com DCM, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado realizando a cromatografia de coluna em sílica gel usando 95:05 Hex:EtOAc. Frações contendo o produto foram concentradas. ¹H RMN mostrou o produto, 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-iodopiridina. Uma mistura de líquido amarelo claro / sólido foi coletada. MS Calculado para C₈H₈ClFIN: [M]⁺=299. Encontrado: [M+H]⁺=300. HRMS Calculado para C₈H₈ClFIN: [M]⁺=298,9447. Encontrado: [M+H]⁺ = 299,9752. pf = 24-25 °C.

Exemplo 484

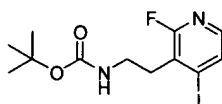


Síntese de 5-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina

3-(3-Cloropropil)-2-fluoro-4-iodopiridina (3,31 g, 11 mmol), hidróxido de amônio (71 mL, 20 ml, 553 mmol, 28,0 - 30,0%), acetato de amônio (12 g, 155 mmol), iodeto de potássio (3,9 g, 23 mmol), carbonato de potássio (7,6 g, 55 mmol), e DMF (22 ml, 11 mmol) foram adicionados em um tubo selado. O tubo foi selado e colocado em um banho de óleo a 60 °C. Após 7 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente. Cristais incolores foram formados. A reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando Hex e 70:30 Hex:EtOAc. Uma suspensão foi obtida. Esta suspensão foi diluída com DCM, lavada com água para remover o DMF,

lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada. Sólido branco indefinido foi obtido. ^1H RMN mostrou principalmente o produto, 5-iodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina. Este material foi realizado na próxima etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 3,39. pf = 117 - 118 °C.

Exemplo 485

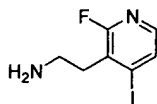


Síntese de 2-(2-fluoro-4-iodopiridin-3-il) etilcarbamato de terc-butila

À solução a -78 °C de 2-fluoro-3-iodopiridina (7,61 g, 34,1 mmol) em tetrahydrofurano (171 ml, 34,1 mmol) foi adicionada uma solução de 2M LDA (20,5 ml, 41,0 mmol) em heptano/THF a -78 °C. Após 1 h 20 min a -78 °C, sulfamidato (9,90 g, 44,4 mmol) em 80 mL de THF foi adicionado na solução aniônica lentamente a -78 °C durante 10 min. Após 30 min, a reação foi aquecida em temperatura ambiente e a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com 70 mL de água e tratado com 6 N de HCl até o pH=1. Após 1,5 h, uma alíquota foi removida, diluída com EtOAc, e neutralizada com NaHCO_3 saturado. LCMS da camada orgânica mostrou 2-(2-fluoro-4-iodopiridin-3-il) etilcarbamato de terc-butila a 2,250 min como $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367$. Após 2 h, a reação foi resfriada a 0°C, 100 mL de DCM foi adicionado, e o todo foi neutralizado lentamente com NaHCO_3 saturado e NaHCO_3 sólido a pH=7. O produto foi extraído com DCM (3x100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 80:20 Hex:EtOAc para coletar o produto. Óleo amarelo viscoso se tornou um sólido castanho claro. ^1H RMN mostrou principalmente produto, 2-(2-fluoro-4-iodopiridin-3-il) etilcarbamato de terc-butila. MS Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FIN}_2\text{O}_2$: $[\text{M}]^+ = 366$. Encontrado:

$[M+H]^+ = 367$. HRMS Calculado para $C_{12}H_{16}FIN_2O_2$: $[M]^+ = 366,0313$.
Encontrado: $[M+H]^+ = 367,0324$.

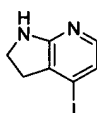
Exemplo 486



Síntese de 2-(2-fluoro-4-iodopiridin-3-il) etanamina

5 TFA (0,677 ml, 8,79 mmol) foi adicionado em uma solução de
2-(2-fluoro-4-iodopiridin-3-il) etilcarbamato de terc-butila (1,61 g, 4,40
mmol) em DCM (6,28 ml, 4,40 mmol). Após 4 h, LCMS mostrou
principalmente material de partida. 1 mL de TFA foi adicionado. Após 16 h, a
10 reação foi diluída com DCM, neutralizada com $NaHCO_3$ saturado. O produto
foi extraído com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada
sobre $MgSO_4$, e concentrada para dar um sólido colorido cremoso, 2-(2-
fluoro-4-iodopiridin-3-il) etanamina. MS Calculado para $C_7H_8FIN_2$: $[M]^+ =$
266. Encontrado: $[M+H]^+ = 267$. HRMS Calculado para $C_7H_8FIN_2$: $[M+H]^+ =$
266,9789. Encontrado: $[M+H]^+ = 266,9802$.

15 Exemplo 487

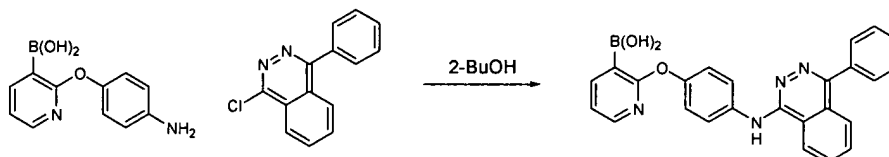


Síntese de 4-iodo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina

2-(2-Fluoro-4-iodopiridin-3-il) etanamina (666 mg, 2503
 μ mol), carbonato de potássio (727 mg, 5,26 mmol), e DMF (5,00 ml, 2,50
mmol) foram adicionados em um tubo selado. O tubo foi selado e colocado
20 em um banho de óleo a 60 °C. Após 23 h, a reação foi diluída com DCM,
lavada com salmoura, secada sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada. O resíduo
foi dissolvido em 50 mL de DCM e lavada com água (3x30 mL) para remover
DMF. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre $MgSO_4$,
filtrada, e concentrada. Sólido laranja escuro (semi-líquido) foi obtido. ^1H
25 RMN mostrou principalmente produto ciclizado desejado, 4-iodo-2,3-dihidro-

1H-pirrolo[2,3-b]piridina. MS Calculado para $C_7H_7IN_2$: $[M]^+ = 246$.
Encontrado: $[M+H]^+ = 247$.

Exemplo 488

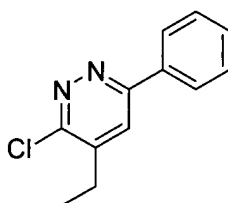


Síntese de ácido 2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi)

5 piridin-3-ilborônico

Ácido 2-(4-aminofenóxi) piridin-3-ilborônico (478 mg, 2,08 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (500 mg, 2,08 mmol) e butan-2-ol (4,16 ml, 2,08 mmol) foram colocados em um tubo selado. O vaso de reação foi selado e a mistura aquecida a 100 °C. Após 1 h 45 min, a reação foi resfriada em
10 temperatura ambiente. Hexano foi adicionado e o sólido castanho precipitado foi filtrado com hexanos. LCMS dos sólidos indicou o produto, ácido 2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino) fenóxi) piridin-3-ilborônico. MS Calculado para $C_{25}H_{19}BN_4O$: $[M]^+ = 434$. Encontrado: $[M+1]^+ = 435$.

Exemplo 489



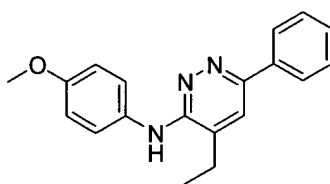
15

Síntese de 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina

Um RBF foi carregado com 3-cloro-4-metil-6-fenilpiridazina (5,0 g, 24 mmol) e 120 mL de THF sob nitrogênio, e a solução foi resfriada a -78 °C. Diisopropilamida de lítio, 2,0M em heptano/THF/ etilbenzeno (15 ml, 29 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a -78 °C durante 5 min,
20 seguido por temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi resfriada a -78 °C e iodeto de metila (1,8 ml, que foi passado através de um tampão de alumina básica antes de usar, foi adicionado em gotas. Após agitação a -78 °C durante 5 min, a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h.

Água foi adicionada para resfriar bruscamente a reação, e a mistura foi concentrada e dividida entre diclorometano e água. As camadas foram separadas e a porção aquosa foi extraída com DCM adicional. Os orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 , filtrados e concentrados. O material
 5 bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (100% de DCM a 95/5 DCM/MeOH) para dar 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina como um sólido castanho. MS $m/z = 219$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$: 218,68.

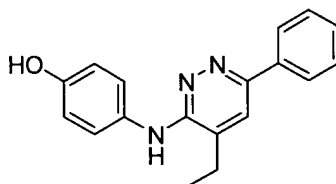
Exemplo 490



Síntese de 4-etil-N-(4-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3-amina

Um frasco de pressão foi carregado com 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina (1,00 g, 4,57 mmol), 1,4-anisidina (0,526 ml, 4,57 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (o) (0,105 g, 0,114 mmol), S-Phos (0,188 g, 0,457 mmol), terc-butoxido de sódio (0,615 g, 6,40 mmol) e 13,8 mL de tolueno. O frasco foi selado e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C
 10 durante 1 h. Quando do resfriamento, a mistura foi diluída com DCM e lavada com água. A porção orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel usando 5% de MeOH/DCM para dar 4-etil-N-(4-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3-amina como um sólido castanho. MS $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$:
 15 305,37.
 20

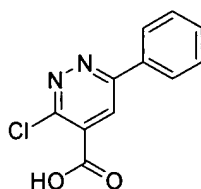
Exemplo 491



Síntese de 4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino) fenol

Um RBF foi carregado com 13,9 mL de 1:1 AcOH:HBr e 4-
 etil-N-(4-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3-amina (1,27 g, 4,16 mmol). O frasco
 foi equipado com um condensador de refluxo e foi aquecido a 140 °C durante
 4 h. Quando do resfriamento, a mistura de reação foi despejada em água
 5 gelada e levada a pH neutro por adição cuidadosa de 2M Na₂CO₃ aquoso. O
 precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para
 dar 4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino) fenol como um sólido castanho. MS
 m/z = 292 [M+H]⁺. Calculado para C₁₈H₁₇N₃O: 291,35.

Exemplo 492

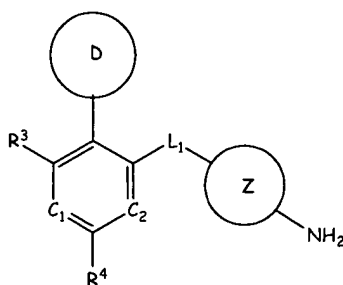


Síntese de ácido 3-cloro-6-fenilpiridazina-4-carboxílico

Um RBF de 250 mL foi carregado com 56 mL de THF anidro,
 resfriado a -78 °C e mantido sob atmosfera de nitrogênio. Butil lítio (2,5 M,
 5770 µl, 14426 µmol) foi adicionado, seguido por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
 (2656 µl, 15737 µmol). A mistura foi aquecida a 0 °C, agitada nesta
 15 temperatura durante 0,5 h, então re-resfriada a -78 °C. 3-cloro-6-
 fenilpiridazina (2,5 g, 13114 µmol) foi dissolvida em um vaso separado em
 THF quente (~20 mL) e foi adicionada via seringa rapidamente e em porções
 para evitar a precipitação. A mistura se tornou vermelho escuro quando da
 adição, e foi agitada durante 0,5 h a -78 °C. Dióxido de carbono (s) foi
 20 adicionado a um vaso separado equipado com um tubo de secagem e foi
 conectado na mistura de reação via tubulação adicional. Após exposição a
 dióxido de carbono (g), a mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 10
 min. A reação foi resfriada bruscamente por adição de 25 mL 25% de HCl
 concentrada/THF e foi deixada aquecer em temperatura ambiente. A mistura
 25 foi diluída com DCM e lavada com água. A porção orgânica foi lavada com 1
 M de NaHCO₃ duas vezes. A porção aquosa foi cuidadosamente acidificada

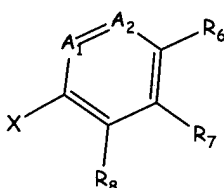
com HCl concentrado em que o produto despedaçou. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado para dar ácido 3-cloro-6-fenilpiridazina-4-carboxílico. MS $m/z = 235$ $[M+H]^+$. Calculado para $C_{11}H_7ClN_2O_2$: 234,64.

5 A invenção ainda provê métodos para a fabricação de compostos de fórmulas I-III. Por exemplo, e em uma forma de realização, provê-se um método de fabricar um composto de fórmula 1, o método compreendendo a etapa de reagir composto de fórmula A



A

com um composto de fórmula B



B

10 em que C^1 , C^2 , D , L^1 , Z e R^{3-4} de composto de fórmula A e A^1 , A^2 e R^{6-8} de composto de fórmula B são como definidos aqui, e X é um halogênio, para fabricar um composto de fórmula I. Este método também pode ser usado para fabricar um composto de fórmulas II e III.

15 Apesar dos exemplos descritos acima proverem processos para sintetizar compostos de fórmulas I-III, outros métodos podem ser usados para preparar estes compostos. Nos procedimentos descritos aqui, as etapas podem ser realizadas em uma ordem alternada e podem ser precedidas, ou seguidas, por etapas de proteção/ desproteção como necessário.

20 Métodos envolvendo o uso de grupos de proteção podem ser usados. Particularmente, se um ou mais grupos funcionais, por exemplo,

grupos carbóxi, hidróxi, amino ou mercapto, forem ou precisarem ser protegidos na preparação dos compostos da invenção, porque eles não são destinados a tomar parte em uma reação específica ou transformação química, vários grupos de proteção convencionais podem ser usados. Por exemplo, podem ser usados grupos de proteção tipicamente usados na síntese de compostos naturais e sintéticos, incluindo peptídeos, ácidos nucleicos, derivados dos mesmos e açúcares, tendo múltiplos centros reativos, centros quirais e outros sítios potencialmente suscetíveis a reagentes e/ou condições de reação.

Os grupos de proteção já podem estar presentes em precursores e devem proteger os grupos funcionais em questão contra as reações secundárias indesejadas, como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise, e reações similares. É uma característica dos grupos de proteção que eles prontamente se prestam, isto é, sem reações secundárias indesejadas, para a remoção, tipicamente obtida por solvólise, redução, fotólise ou outros métodos de remoção como por atividade enzimática, em condições análogas a condições fisiológicas. Também deve ser apreciado que os grupos de proteção não devem estar presentes nos produtos finais. Os versados na técnica sabem, ou podem facilmente estabelecer, quais grupos de proteção são apropriados com as reações aqui descritas.

A proteção de grupos funcionais por grupos de proteção, os grupos de proteção propriamente ditos, e suas reações de remoção (comumente referidas como “desproteção”) são descritos, por exemplo, em trabalhos de referência padrão, como J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres e New York (1973), em T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1981), em *The Peptides*, volume 3, E. Gross e J. Meienhofer editores, Academic Press, Londres e New York (1981), em *Methoden der Organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4^a edição, volume 15/1,

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), em H.D. Jakubke e H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel (1981), e em Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

Os procedimentos ainda podem usar condições de reação apropriadas, incluindo solventes inertes, reagentes adicionais, como bases (por exemplo, LDA, DIEA, piridina, K_2CO_3 , e outros), catalisadores, e formas de sais dos acima. Os intermediários podem ser isolados ou conduzidos in situ, com ou sem purificação. Métodos de purificação são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, cristalização, cromatografia (fase líquida e de gás, e outras), extração, destilação, trituração, HPLC de fase reversa e outros, muitos dos quais foram usados nos exemplos acima. Condições de reação como temperatura, duração, pressão, e atmosfera (gás inerte, ambiente) são conhecidas na técnica e podem ser ajustadas como apropriado para a reação.

Todos os procedimentos sintéticos descritos aqui podem ser realizados tanto na ausência como na presença (geralmente) de solventes ou diluentes. Como apreciado pelos versados na técnica, os solventes devem ser inertes com relação a, e devem ser capazes de dissolver, os materiais de partida e outros reagentes usados. Os solventes devem ser capazes de solubilizar parcialmente ou totalmente os reagentes na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes de neutralização, por exemplo, trocadores iônicos, tipicamente trocadores catiônicos, por exemplo na forma H^+ . A capacidade do solvente permitir e/ou influenciar o progresso ou taxa da reação depende geralmente do tipo e propriedades do(s) solvente(s), das condições de reação incluindo temperatura, pressão, condições atmosféricas como em uma atmosfera inerte sob argônio ou nitrogênio, e concentração, e dos reagentes propriamente ditos.

Os solventes apropriados para conduzir as reações para sintetizar os compostos da invenção incluem, sem limitação, água; ésteres, incluindo alquila inferior – alcanos inferiores, por exemplo, EtOAc; éteres incluindo éteres alifáticos, por exemplo, Et₂O e éter dimetílico de etileno glicol ou éteres cíclicos, por exemplo, THF; hidrocarbonetos aromáticos líquidos, incluindo benzeno, tolueno e xileno; álcoois, incluindo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- e t-butanol; nitrilas incluindo CH₃CN; hidrocarbonetos halogenados, incluindo CH₂Cl₂, CHCl₃ e CCl₄; amidas de ácido incluindo DMF; sulfóxidos, incluindo DMSO; bases, incluindo bases de nitrogênio heterocíclicas, por exemplo, piridina; ácidos carboxílicos, incluindo ácidos alcanocarboxílicos, por exemplo, AcOH; ácidos inorgânicos incluindo HCl, HBr, HF, H₂SO₄ e outros; anidridos de ácido carboxílico, incluindo anidridos de ácido alcano inferiores, por exemplo, anidrido acético; hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, incluindo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano e outros, e misturas destes solventes, como puramente combinações de solventes orgânicos, ou combinações de solventes contendo água, por exemplo, soluções aquosas. Estes solventes e misturas de solventes também podem ser usados no "projeto" da reação bem como processando a reação e/ou isolando os(s) produto(s) da reação, como em cromatografia.

A invenção ainda inclui formas de sais de compostos de fórmulas I, II e III. Os sais de um composto da invenção tendo um grupo de formação de sal podem ser preparados de um modo convencional ou modo conhecido dos versados na técnica. Por exemplo, os sais de adição de ácido da invenção podem ser obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente de mudança aniônica apropriado. Um sal com duas moléculas de ácido (por exemplo, um di-halogeneto) também pode ser convertido em um sal com uma molécula de ácido por composto (por exemplo, um mono-halogeneto); isto pode ser feito aquecendo em uma fusão, ou por exemplo

aquecendo como um sólido em vácuo elevado em temperatura elevada, por exemplo de 50°C a 170°C, sendo uma molécula do ácido expelida do composto.

Os sais de ácido geralmente podem ser convertidos em compostos de base livre, por exemplo, tratando o sal com agentes básicos apropriados, por exemplo com carbonatos de metal alcalino, carbonatos de hidrogênio de metal alcalino, ou hidróxidos de metal alcalino, tipicamente carbonato de potássio ou hidróxido de sódio. Sais de adição de ácido e de base apropriados são ainda descritos na seção Definição aqui.

A invenção ainda engloba pró-drogas de compostos de fórmulas I, II e III. Por exemplo, um grupo fosfato pode ser um derivado de pró-droga de um grupo álcool ou um grupo amina, ou um éster pode ser um pró-droga de um grupo funcional de ácido carboxílico. Ver o exemplo 476 aqui para a preparação de um grupo fosfato. Os grupos fosfato podem ser incorporados em compostos desejados de fórmulas I, II e III a fim de melhorar a biodisponibilidade in vivo e/ou outras propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas do composto.

A invenção ainda engloba compostos “intermediários”, incluindo estruturas produzidas pelos procedimentos sintéticos descritos, quer isolados ou não, antes de obter o composto finalmente desejado. As estruturas resultantes da realização de etapas de um material de partida transiente, estruturas resultantes de divergência do(s) método(s) descrito(s) em qualquer estágio, e estruturas formando materiais de partida nas condições de reação são todas “intermediários” incluídos na invenção. Além disso, estruturas usando materiais de partida na forma de um derivado reativo ou sal, ou produzidas por um composto obtenível por meio do processo de acordo com a invenção, e estruturas resultantes do processamento dos compostos da invenção in situ também estão dentro do escopo da invenção.

Os materiais de partida da invenção tanto são conhecidos,

comercialmente disponíveis, como podem ser sintetizados em analogia aos métodos que são conhecidos na técnica. Muitos materiais de partida podem ser preparados de acordo com processos conhecidos e, em particular, podem ser preparados usando processos descritos nos exemplos. Nos materiais de partida de sintetização, grupos funcionais podem ser protegidos com grupos de proteção apropriados quando necessário. Os grupos de proteção, sua introdução e remoção são descritos acima.

Os compostos da presente invenção podem possuir, em geral, um ou mais átomos de carbono assimétricos e são, assim, capazes de existir na forma de isômeros ópticos bem como na forma de misturas racêmicas ou não racêmicas dos mesmos. Os isômeros ópticos podem ser obtidos por resolução de misturas racêmicas de acordo com processos convencionais, por exemplo, por formação de sais diastereoisoméricos, por tratamento com uma base ou ácido opticamente ativo. Exemplos de ácidos apropriados são ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluiltartárico e canforsulfônico e, então, separação da mistura de diastereoisômeros por cristalização seguida por liberação das bases opticamente ativas destes sais. Um processo diferente para separação de isômeros ópticos envolve o uso de uma coluna cromatográfica quiral selecionada para maximizar a separação de enantiômeros. Ainda um outro método disponível envolve a síntese de moléculas diastereoisoméricas covalentes reagindo os compostos da invenção com reagentes quirais, como um ácido opticamente puro em uma forma ativada ou um isocianato opticamente puro. Os diastereoisômeros sintetizados podem ser separados por meios convencionais como cromatografia, destilação, cristalização ou sublimação, e então hidrolisados para liberar o composto enantiomericamente puro. Os compostos opticamente ativos da invenção podem ser do mesmo modo obtidos usando materiais de partida opticamente ativos. Estes isômeros podem estar na forma de um ácido livre, uma base livre, um éster ou um sal.

Os compostos desta invenção também podem ser representados em múltiplas formas tautoméricas. A invenção inclui expressamente todas as formas tautoméricas dos compostos descritos aqui.

Os compostos também podem ocorrer nas formas isoméricas de ligação dupla cis- ou trans- ou E- ou Z-. Todas as formas isoméricas destes compostos são expressamente incluídas na presente invenção. Todas as formas de cristal dos compostos descritos aqui são expressamente incluídas na presente invenção.

Os substituintes nas porções de anel (por exemplo, fenila, tienila, etc.) podem ser fixados a átomos específicos, em que eles se destinam a serem fixados no átomo, ou eles podem ser extraídos não fixados a um átomo específico, em que eles se destinam a serem fixados em qualquer átomo disponível que ainda não foi substituído por um átomo diferente de H (hidrogênio).

As transformações químicas sintéticas, bem como metodologias de grupos de proteção (proteção e desproteção) descritas acima e utilizáveis na sintetização dos compostos inibidores descritos aqui, são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, como as descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene e P.G.M Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edição, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky e A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2^a edição (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2^a edição, Wiley-VCH, (1997); e L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Os compostos da invenção podem ser modificados por

funcionalidades apropriadas apenas para melhorar propriedades biológicas seletivas. Estas modificações são conhecidas na arte e incluem as que aumentam a penetração biológica em um dado compartimento biológico (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central), aumentam a disponibilidade oral, aumentam a solubilidade para permitir a administração por injeção, alteram o metabolismo e alteram a taxa de excreção. Por meio de exemplo, um composto da invenção pode ser modificado para incorporar um grupo hidrofóbico ou porção “gordurosa” em uma tentativa para melhorar a passagem do composto através de uma membrana hidrofóbica, como uma parede celular.

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Embora as propriedades farmacológicas dos compostos da invenção (fórmulas I-III) variem com mudança estrutural, em geral, a atividade possuída pelos compostos de fórmulas I-III pode ser demonstrada tanto *in vitro* como *in vivo*. Os seguintes testes farmacológicos exemplificados foram realizados com os compostos de acordo com a invenção. Brevemente, os compostos representativos da invenção demonstraram inibir a atividade de Aurora quinase seletivamente ou não seletivamente, em doses de menos do que 25 μ M. Esta atividade demonstra a utilidade dos compostos na profilaxia e tratamento de distúrbios proliferativos celulares, incluindo câncer, como descrito aqui.

Testes de HTRF de Aurora quinase

Teste de fluorescência resolvida no tempo em fase homogênea (HTRF) de Aurora-A quinase - TPX2

O teste HTRF de Aurora-A começa com Aurora-A na presença de ATP fosforilando o peptídeo PLK biotinilado. A reação incuba durante cerca de 120 min. Os reagentes de detecção são adicionados para extinguir reação. Estes agentes param a reação diluindo a enzima e quelando os metais devido à presença de EDTA. Após adição, o teste é incubado durante a noite

para permitir o equilíbrio dos reagentes de detecção.

O teste HTRF de Aurora A compreende 1 µl de composto em 100% de DMSO, 20 µl de ATP e PLK biotinilado, em 20 µl de Aurora A-TPX2 KD GST para um volume final de 41 µl. A concentração final de PLK é cerca de 1 µM. A concentração final de ATP é cerca de 1 µM (K_m (aproximadamente) = $1 \mu M \pm 0,1$) e a concentração final de Aurora A é cerca de 5 nM. As condições de tampão são como a seguir: HEPES 60 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, MgCl 10 mM, DTT 2 mM, 0,05% de BSA.

O teste é resfriado bruscamente e interrompido com 160 µl de reagente de detecção. Os reagentes de detecção são como a seguir: Tampão feito de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, 0,05% de BSA, 0,1% de Tween 20. A estreptavidina aloficocianina é adicionada a este tampão antes da leitura (SA-APC) em uma concentração final no teste de 0,0005 mg/ml, e anti-fosfoPLK Ab europilado (Eu-anti-PLK) em uma concentração final de 0,02 nM.

A placa de teste é lida tanto em um Discovery como em um RubyStar. O eu-anti-PLK é excitado a 320 nm e emite a 615 nm para excitar o SA-APC que, por sua vez, emite a 655 nm. A relação de SA-APC a 655 nm (excitado devido à proximidade íntima com o Eu-anti-PLK devido à fosforilação do peptídeo) em Eu-anti-PKL livre a 615 nm irá ocasionar a fosforilação do substrato.

Os seguintes compostos exemplares 42-45, 48-58, 60-64, 67, 68, 70-84, 87-152, 155-162, 164-214 e 216-238 demonstraram uma atividade inibitória média de menos do que 10 µM (IC_{50}) no teste HTRF de Aurora quinase A. Os seguintes compostos exemplares 43-45, 48-52, 54-58, 60, 61, 63-64, 67, 68, 70-84, 87-90, 92-108, 110-120, 122-123, 125-143, 145-152, 155-156, 158-162, 164-191, 193-214, 216-229, 231-233 e 235-238 demonstraram uma atividade inibitória média de menos do que 500 nM (IC_{50}) no teste HTRF de Aurora quinase A. Muitos destes exemplos demonstraram

uma atividade inibitória média de menos do que 100 nM (IC_{50}) no teste HTRF de Aurora quinase A. Os exemplos do método F, 242-244, 468 e 469, demonstraram cada um uma atividade média no teste HTRF de Aurora quinase A de menos do que ou igual a 100 nM. Os exemplos do método E, 241, 245 e 470, demonstraram uma atividade no teste HTRF de Aurora quinase A de menos do que ou igual a 1,0 μ M. Os exemplos selecionados 246-460 demonstraram uma atividade média no teste HTRF de Aurora quinase A como a seguir:

“+” representa uma atividade (IC_{50}) na faixa de 2,5 μ M-500 nM;

“++” representa uma atividade (IC_{50}) na faixa de 500-100 nM; e

“+++” representa uma atividade (IC_{50}) de menos do que ou igual a 100 nM.

Teste de fluorescência resolvida no tempo em fase homogênea (HTRF) de Aurora B quinase

O teste HTRF de Aurora B começa com Aurora B na presença de ATP fosforilando o peptídeo biotinilado Histona H3. A reação incuba durante cerca de 90 min. A reação é resfriada bruscamente pela adição de reagentes de detecção, que interrompem a reação diluindo a enzima e quelando os metais devido à presença de EDTA. Após a adição, o teste é incubado durante cerca de 60 min para permitir que os reagentes de detecção se equilibrem.

O teste HTRF de Aurora B compreende 1 μ l do composto em 100% de DMSO, 20 μ l de ATP e Histona H3 biotinilado, e 20 μ l de Aurora B FL His para um volume final de 41 μ l. A concentração final de Histona H3 é 0,1 μ M. A concentração final de ATP é 23 μ M (K_m (aproximadamente) = 23 μ M $\pm$ 2,6) e a concentração final de Aurora B é 400 pM. As condições de tampão são como a seguir: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 5 mM, MgCl 0,5

mM, MnCl 0,5 mM, DTT 2 mM, 0,05% de BSA.

O teste é resfriado bruscamente e interrompido com 160 µl de reagente de detecção. Os reagentes de detecção são como a seguir: BSA, 0,1% de Tween 20. A estreptavidina aloficocianina é Tampão feito de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, 0,05% de adicionada a este tampão antes da leitura (SA-APC) em uma concentração final no teste de 0,001 mg/ml, e anti-fosfo Histona H3 Ab (Eu-anti-HisH3) europilado em uma concentração final de 0,064 nM.

A placa de teste é lida tanto em um Discovery como em um RubyStar. O eu-anti-HisH3 é excitado a 320 nm e emite a 615 nm para excitar o SA-APC que, por sua vez, emite a 655 nm. A relação de SA-APC a 655 nm (excitado devido à íntima proximidade ao Eu-anti-HisH3 devido à fosforilação do peptídeo) para Eu-anti-HisH3 livre a 615 nm dará o substrato de fosforilação.

Os seguintes compostos exemplares 42-58, 60-65, 67-84, 87-152, 155-162, 164-214 e 216-238 demonstraram atividade inibitória de menos do que 10 µM (K_i) no teste HTRF de Aurora quinase B. Os seguintes compostos exemplares 42-52, 54-58, 6-61, 63-65, 67-84, 87-152, 155-162, 164-214, 216-236 e 238 demonstraram atividade inibitória de menos do que 500 nM (IC_{50}) no teste HTRF de Aurora quinase B. Uma grande maioria destes exemplos demonstrou uma atividade inibitória média de menos do que 200 nM (IC_{50}) no teste HTRF de Aurora quinase B, Os exemplos do método F, 242-244, 469 e 469 demonstraram cada um uma atividade média no teste HTRF de Aurora quinase B de menos do que ou igual a 100 nM. Os exemplos do método E, 241, 245 e 470 demonstraram uma atividade média no teste HTRF de Aurora quinase B de menos do que ou igual a 1,0 µM. Os exemplos selecionados 246-460 demonstraram uma atividade média no teste HTRF de Aurora quinase B como a seguir:

“+” representa uma atividade (IC_{50}) na faixa de 2,5 µM-500

nM;

“++” representa uma atividade (IC_{50}) na faixa de 500-100 nM;

e

“+++” representa uma atividade (IC_{50}) de menos do que ou

5 igual a 100 nM.

Testes baseados em células de Aurora quinase

Teste de fosfo-histona de 1 h em células HeLa

A finalidade deste teste é testar o efeito inibitório de compostos de Aurora com relação à fosforilação de Histona H3 no contexto celular. Células HeLa (9×10^4 /cavidade) são colocadas em placas pretas de cultura de tecido de fundo plano, com 95 cavidades, e incubadas durante 40 h antes da adição do composto. Os compostos são diluídos em série em DMSO, seguido por diluição em MEM contendo HEPES 10 mM, 10 μ l/ cavidade de compostos diluídos são adicionados às células (0,5% de DMSO final). As

10 células são incubadas durante 1 h a 37°C em 5% de CO₂. As células são então fixadas com 3,7% de formaldeído durante 10 min, lavadas com tampão de lavagem (1% de soro de cabra e 0,1% de Tween 20 em PBS), depois permeabilizadas com 0,5% de Triton X em PBS durante 15 min. Após lavar com tampão de lavagem, as células são incubadas com anticorpo primário

20 (anticorpo Upstate #06-507 anti-fosfo-histona (Ser 10) (pHH3) durante 1 h a 10 μ g/ml. Após 2 lavagens com o tampão de lavagem, as células são incubadas com anticorpo secundário (Molecular Probes Alexa-488 anti-coelho de cabra #A11034 durante 1 h a 1 μ g/ml + corante nuclear 33342 Hoechst a 1 μ g/ml (Molecular Probes). As células são lavadas 2 vezes com

25 tampão de lavagem, e o tampão substituído com PBS. As placa são escaneadas em dispositivo Cellomics Array Scan (6 campos, ~ 2000 células/cavidade) e a % de células que são positivas para pHH3 foi calculada usando o algoritmo Cellomics. Os seguintes compostos exemplares 42-45, 48-52, 54-58, 60-65, 67-76, 78-84, 87-108, 111-120, 122, 123, 125-137, 140-143, 145-

148, 150-156, 158-162, 164-168, 170-214, 216-233 e 235-238 demonstraram atividade inibitória de menos do que 10 μM (EC_{50}) no teste fosfo-histona H3. Os seguintes compostos exemplares 42-45, 49-52, 54-58, 60-61, 63-64, 67-68, 70-76, 78-84, 87-88, 90, 92, 94-101, 105, 107, 108, 111-117, 119, 120, 122, 123, 125-128, 13-132, 134-137, 140-143, 147-148, 150-151, 153-156, 158-159, 161-162, 164-168, 170-171, 173-176, 178-188, 190-191, 193-214, 216-228, 232-233, 235-236 e 238 demonstraram atividade inibitória de menos do que 1 μM (EC_{50}) no teste fosfo-histona H3. Muitos destes exemplos demonstraram atividade de menos do que 500 mM (EC_{50}) no teste fosfo-histona H3. Os exemplos selecionados 246-460 demonstraram uma atividade média no teste fosfo-histona H3 como a seguir:

“+” representa uma atividade (IC_{50}) na faixa de 2,5 μM -500 nM;

“++” representa uma atividade (IC_{50}) na faixa de 500-100 nM;

“+++” representa uma atividade (IC_{50}) de menos do que ou igual a 100 nM.

INDICAÇÕES

Os compostos da invenção têm atividade modulatória de Aurora quinase em geral, e atividade inibitória em particular. Em uma forma de realização da invenção, provê-se um método para modular a enzima Aurora quinase em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade de dosagem eficaz de um composto de fórmulas I-III. Como tais, os compostos da invenção podem ser usados para tratar distúrbios de proliferação celular, incluindo crescimento não controlado de células e regulação de ciclo celular aberrante. Os compostos também são utilizáveis para tratar distúrbios relacionados a hiper-proliferação de células em tecido normal, incluindo sem limitação, tecido não carregando tumor e metastático. Por exemplo, um uso pode ser proteger folículos de cabelo

normais de alopecia induzida por quimioterapia.

Além disso, os compostos da invenção são utilizáveis para, mas não limitados à prevenção ou tratamento de câncer e outras doenças ou distúrbios mediados por Aurora quinase. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser utilizáveis para o tratamento de vários tumores sólidos e hematologicamente derivados, como carcinomas, incluindo, sem limitação, 5 câncer da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão (incluindo câncer de pulmão de células pequenas), esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, colo do útero, tireóide, próstata e pele (incluindo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide (incluindo 10 leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin, linfoma de células cabeludas e linfoma de Burkett); tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide (incluindo leucemias mielógenas agudas e crônicas, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica); 15 tumores de origem mesenquimal (incluindo fibrosarcoma e rhabdomyosarcoma e outros sarcomas, por exemplo, tecido mole e ósseo); tumores do sistema nervoso central e periférico (incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e xevanomas); e outros tumores (incluindo melanoma, seminoma, 20 teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, câncer folicular da tireóide e sarcoma de Kaposi).

Os compostos da invenção também são utilizáveis no tratamento de indicações relacionadas com câncer como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing e osteosarcoma), retinoblastoma, 25 rhabdomyosarcomas, neuroblastoma, malignidades hematopoiéticas, incluindo leucemia e linfoma, efusões pericardiais e pleurais induzidas por tumor, e ascite maligna.

O composto da invenção também pode ser usado para tratar trombocitopenia induzida por quimioterapia, uma vez que os compostos

podem aumentar a contagem de plaquetas aumentando a taxa de amadurecimento de megacariócitos .

Os compostos também podem ser utilizáveis para tratamento de condições oftalmológicas como rejeição ao enxerto de córnea, neovascularização ocular, neovascularização retiniana incluindo neovascularização após dano ou infecção, retinopatia diabética, fibroplasia retrolental e glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; doenças ulcerativas como úlcera gástrica; condições patológicas, mas não malignas como hemangiomas, incluindo hemangiomas infantis, angiofibroma da nasofaringe e necrose avascular do osso; e distúrbios do sistema reprodutor feminino como endometriose. Os compostos também são utilizáveis para o tratamento de edema, e condições de hiper-permeabilidade vascular.

Os compostos da invenção também são utilizáveis no tratamento de condições em que angiogênese, edema, ou deposição estomal indesejados ocorrem em infecções virais como Herpes simplex, Herpes Zoster, AIDS, sarcoma de Kaposi, infecções por protozoários, e toxoplasmose, após trauma, radiação, derrame, endometriose, síndrome da hiper-estimulação ovariana, lupus sistêmico, sarcoidose, sinovite, doença de Crohn, anemia falciforme, doença de Lyme, penfigóide, doença de Paget, síndrome de hiper-viscosidade, doença de Osler-Weber-Rendu, inflamação crônica, doença pulmonar oclusiva crônica, asma, e doença reumatóide ou reumática inflamatória. Os compostos também são utilizáveis na redução de gordura subcutânea e para o tratamento de obesidade. Os compostos da invenção também são utilizáveis no tratamento de condições oculares como edema ocular e macular, doença neovascular ocular, esclerite, queratotomia radial, uveíte, vitrite, miopia, buracos ópticos, descolamento crônico da retina, complicações pós-laser, glaucoma, conjuntivite, doença de Stargardt e doença de Eales, além de retinopatia e degeneração macular.

Os compostos da invenção também são utilizáveis no

tratamento de condições cardiovasculares como aterosclerose, restenose, arterioesclerose, oclusão vascular e doença obstrutiva da carótida.

Com base na capacidade de modular angiogênese impactando as quinases, os compostos da invenção também são utilizáveis no tratamento e terapia de doenças proliferativas. Particularmente, estes compostos podem ser usados para o tratamento de uma doença reumatóide ou reumática inflamatória, especialmente de manifestações no aparelho locomotor, como várias doenças reumatóides inflamatórias, especialmente poliartrite crônica incluindo artrite reumatóide, artrite juvenil ou artropatia devido à psoríase; síndrome paraneoplásica ou doenças inflamatórias induzidas por tumor, efusões turvas, como lupus eritematoso sistêmico, poli-miosite, dermatomiosite, escleroderma sistêmico ou colagenose misturada; artrite pós-infecciosa (onde nenhum organismo patogênico vivo pode ser encontrado em ou na parte afetada do corpo), espondilartrite soro negativa, como espondilite anquilosar; vasculite, sarcoidose, ou artrose; ou ainda quaisquer combinações dos mesmos.

Os compostos da invenção também podem ser usados como agentes ativos contra estados doentios como artrite, aterosclerose, psoríase, hemangiomas, angiogênese miocárdica, coronária e cerebral colaterais, angiogênese de membro isquêmico, cicatrização de ferimentos, doenças relacionadas a *Helicobacter* de úlcera péptica, fraturas, febre do arranhão de gato, rubrose, glaucoma neovascular e retinopatias como as associadas com retinopatia diabética ou degeneração macular. Além disso, alguns destes compostos podem ser usados como agentes ativos contra tumores sólidos, ascite maligna, cânceres hematopoiéticos e distúrbios hiper-proliferativos como hiperplasia da tireóide (especialmente doença de Grave), e cistos (como hiper-vascularidade de estroma ovariano, característica de síndrome de ovário policístico (síndrome de Stein-Leventhal)) uma vez que estas doenças requerem uma proliferação de células dos vasos sanguíneos para crescimento

e/ou metástase.

Os compostos da invenção também podem ser usados como agentes ativos contra queimaduras, doença pulmonar crônica, derrame, pólipos, anafilaxia, inflamação crônica e alérgica, síndrome da hiperestimulação ovariana, edema cerebral associado a tumor no cérebro, altitudes elevadas, edema pulmonar ou cerebral induzido por hipoxia ou trauma, ascite, e outras doenças onde hipermeabilidade vascular, efusões, exsudatos, extravasamento de proteína, ou edema são considerados como uma manifestação da doença. Os compostos também serão utilizáveis no tratamento de distúrbios em que o extravasamento de proteínas leva à deposição de fibrina e matriz extracelular, promovendo proliferação estromal (por exemplo, fibrose, cirrose e síndrome do túnel do carpo).

Além de serem utilizáveis para tratamento humano, estes compostos são utilizáveis para tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de criação, incluindo mamíferos, roedores, e outros. Por exemplo, animais incluindo cavalos, cachorros e gatos podem ser tratados com os compostos providos pela invenção.

FORMULAÇÕES

Também está abrangida na invenção uma classe de composições farmacêuticas, também referidas como medicamentos, compreendendo os compostos ativos de fórmulas I-III em associação com um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, não tóxicos (coletivamente referidos aqui como materiais “veículo”) e, se desejado, outros ingredientes ativos. Os compostos farmacêuticamente ativos desta invenção podem ser processados de acordo com métodos convencionais de farmácia para produzir agentes medicinais para administração aos pacientes, incluindo humanos e outros mamíferos.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um indivíduo por qualquer via apropriada, preferivelmente na forma de uma

composição farmacêutica, adaptada para tal via, e em uma dose eficaz para o tratamento pretendido. Os compostos e composições da presente invenção podem, por exemplo, ser administrados oralmente, mucosalmente, topicamente, retalmente, pulmonarmente como por pulverização de inalação, ou parentalmente incluindo intravascularmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intraesternalmente, e técnicas de infusão, em formulações de dosagem unitária contendo veículos, adjuvantes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis convencionais.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode estar na forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é preferivelmente produzida na forma de uma unidade unitária contendo uma quantidade particular de ingrediente ativo. Exemplos destas unidades unitárias são comprimidos ou cápsulas. Por exemplo, estes podem conter uma quantidade de ingrediente ativo de cerca de 1 a 2000 mg, e tipicamente de cerca de 1 a 500 mg. Uma dose diária apropriada para um humano ou outro mamífero pode variar amplamente dependendo da condição do paciente e outros fatores, mas, uma vez novamente, pode ser determinada usando métodos e práticas de rotina.

A quantidade de compostos que são administrados e o regime de dosagem para tratar uma condição de doença com os compostos e /ou composições desta invenção dependem de vários fatores, incluindo a idade, peso, sexo e condição médica do indivíduo, o tipo de doença, a gravidade da doença, a via e frequência de administração, e do composto particular empregado. Assim, o regime de dosagem pode variar amplamente, mas pode ser determinado como rotina usando métodos padrões. Uma dose diária de cerca de 0,01 a 500 mg/kg, vantajosamente entre cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg, e mais vantajosamente cerca de 0,01 e cerca de 30 mg/kg do peso corporal pode ser apropriada. A dose diária pode ser administrada em uma a

quatro doses por dia.

Para fins terapêuticos, os compostos ativos desta invenção são comumente combinados com um ou mais adjuvantes ou “excipientes” apropriados para a via indicada de administração. Se administrados em uma base por dose, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres de alquil celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e de cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinílico, para formar a formulação final. Por exemplo, o(s) composto(s) ativo(s) e excipiente(s) pode(m) ser prensados ou encapsulados por métodos conhecidos e aceitos para administração conveniente. Exemplos de formulações apropriadas incluem, sem limitação, pílulas, comprimidos, cápsulas de gel de envoltório mole e duro, trociscos, formas oralmente dissolvíveis e formulações de liberação retardada ou controlada dos mesmos. Em particular, as formulações de cápsula ou comprimido podem conter um ou mais agentes de liberação controlada, como hidroxipropilmetil celulose, como uma dispersão com o(s) composto(s) ativo(s).

No caso de psoríase e outras condições da pele, pode ser preferível aplicar uma preparação tópica dos compostos desta invenção à área afetada duas a quatro vezes por dia.

Formulações apropriadas para administração tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas apropriadas para penetração através da pele (por exemplo, linimentos, loções, unguentos, cremes, pastas, suspensões e outros) e gotas apropriadas para administração aos olhos, ouvido ou nariz. Uma dose tópica apropriada do ingrediente ativo de um composto da invenção é 0,1 mg a 150 mg administrada uma a quatro, preferivelmente uma ou duas vezes diariamente. Para administração tópica, o ingrediente ativo pode compreender de 0,001% a 10% p/p; por exemplo, de 1% a 2% em peso

da formulação, embora possa compreender tanto quanto 10% p/p, mas preferivelmente não mais do que 5% p/p, e mais preferivelmente de 0,1% a 1% da formulação.

Quando formulados em um unguento, os ingredientes ativos podem ser empregados com base tanto parafínica como miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base cremosa óleo-em-água. Se desejado, a fase aquosa da base cremosa pode incluir, por exemplo, pelo menos 30% p/p de um álcool pilihídrico como propileno glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietileno glicol e misturas dos mesmos. A formulação tópica pode desejavelmente incluir um composto, que melhora a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Exemplos destes melhoradores de penetração dérmica incluem DMSO e análogos relacionados.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados por dispositivo transdérmico. Preferivelmente, a administração transdérmica será realizada usando um adesivo curativo ou do tipo de reservatório e de membrana porosa ou de uma variedade de matriz sólida. Em qualquer caso, o agente ativo é liberado continuamente do reservatório ou microcápsulas através de uma membrana no adesivo permeável a agente ativo, que está em contato com a pele ou mucosa do recipiente. Se o agente ativo for absorvido através da pele, um fluxo controlado e predeterminado do agente ativo é administrado ao recipiente. No caso de microcápsulas, o agente encapsulante também pode funcionar como a membrana.

A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída de ingredientes conhecidos de um modo conhecido. Apesar da fase poder compreender apenas um emulsificador, ela pode compreender uma mistura de pelo menos um emulsificador com uma gordura ou um óleo ou com tanto uma gordura como um óleo. Preferivelmente, um emulsificador hidrofílico é incluído junto com um emulsificador lipofílico que atua como

um estabilizador. Também prefere-se incluir tanto um óleo como uma gordura. Juntos, o(s) emulsificador(es) com ou sem estabilizador(es) compõem a assim chamada cera emulsificante, e a cera junto com o óleo e gordura compõem a assim chamada base de unguento emulsificante, que
5 forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme. Os emulsificadores e estabilizadores de emulsão apropriados para uso na formulação da presente invenção incluem, por exemplo, Tween 60, Span 80, álcool cetoestearílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila, lauril sulfato de sódio, diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera, ou outros materiais bem
10 conhecidos na técnica.

A escolha de óleos ou gorduras apropriados para a formulação é baseada na obtenção de propriedades cosméticas desejadas, uma vez que a solubilidade do composto ativo na maior parte dos óleos provável de ser usada em formulações de emulsões farmacêuticas é muito baixa. Assim, o
15 creme deve, preferivelmente, ser um produto não gorduroso, que não manche e seja lavável com consistência apropriada para impedir que fique preso nos tubos ou outros recipientes. Ésteres alquílicos, mono- ou dibásicos, de cadeia ramificada, como di-isoadipato, estearato de isocetila, diéster de propileno glicol de ácidos graxos de coco, miristato de isopropila, oleato de decila,
20 palmitato de isopropila, estearato de butila, palmitato de 2-etilhexila ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada podem ser usados. Estes podem ser usados sozinhos ou em combinações dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídeos de ponto de fusão elevado, como parafina mole branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais, podem
25 ser usados.

Formulações apropriadas para a administração tópica ao olho também incluem colírios em que os ingredientes ativos são dissolvidos ou colocados em suspensão em veículo apropriado, especialmente um solvente aquoso para os ingredientes ativos. Os ingredientes ativos estão

preferivelmente presentes nestas formulações em uma concentração de 0,5 a 20%, vantajosamente 0,5 a 10% e particularmente cerca de 1,5% p/p.

Formulações para administração parenteral podem estar na forma de soluções ou suspensões de injeção estéril isotônica, não aquosas.

5 Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis usando um ou mais dos veículos ou diluentes mencionados para uso nas formulações para administração oral ou usando outros agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão apropriados. Os compostos podem ser dissolvidos em água, polietileno glicol, propileno glicol, etanol, 10 óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, álcool benzílico, cloreto de sódio, goma tragacanto, e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e amplamente conhecidos na técnica farmacêutica. O ingrediente ativo também pode ser administrado por injeção como uma composição com veículos apropriados 15 incluindo solução salina, dextrose, ou água, ou com ciclodextrina (isto é, Captisol), solubilização com co-solvente (isto é propileno glicol) ou solubilização micelar (isto é, Tween 80).

A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente 20 aceitável, não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixadores, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixado suave 25 pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos como ácido oleico encontram uso na preparação de injetáveis.

Para administração pulmonar, a composição farmacêutica pode ser administrada na forma de um aerossol ou com um inalador incluindo aerossol em pó seco.

Supositórios para administração retal da fármaco podem ser preparados misturando-se o fármaco com um excipiente não irritante apropriado como manteiga de cacau e polietileno glicóis que são sólidos em temperaturas comuns, mas líquidos na temperatura retal e, assim, irão fundir no reto e liberar o fármaco.

As composições farmacêuticas podem ser submetidas às operações farmacêuticas convencionais como esterilização e/ou podem conter adjuvantes convencionais, como conservantes, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificadores, tampões, etc. Comprimidos e pílulas podem além disso ser preparados com revestimentos entéricos. Estas composições também podem compreender adjuvantes, como agentes umectantes, adoçantes, aromatizantes e perfumantes.

COMBINAÇÕES

Embora os compostos da invenção possam ser dosados ou administrados como um agente farmacêutico ativo apenas, eles também podem ser usados em combinação com um ou mais compostos da invenção ou em conjunto com outros agentes. Quando administrados como uma combinação, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são administradas simultaneamente ou seqüencialmente em tempos diferentes, ou os agentes terapêuticos podem ser administrados como uma composição única.

A expressão “co-terapia” (ou “terapia de combinação”), definindo o uso de um composto da presente invenção e um outro agente farmacêutico, se destina a abranger a administração de cada agente em um modo seqüencial em um regime que irá proporcionar efeitos benéficos da combinação de fármacos, sendo destinado também a abranger a co-administração destes agentes em um modo substancialmente simultâneo, como em uma cápsula única tendo uma relação fixa destes agentes ativos ou em cápsulas múltiplas, separadas, para cada agente.

Especificamente, a administração dos compostos da presente invenção pode ser feita em conjunto com terapias adicionais conhecidas dos versados na técnica na prevenção ou tratamento de câncer, como com terapia de radiação ou com agentes neoplásicos ou citotóxicos.

5 Se formulados como uma dose fixa, os produtos da combinação empregam os compostos desta invenção em faixas de dosagens aceitas. Os compostos de fórmulas I-III também podem ser administrados seqüencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos quando uma formulação em combinação é inapropriada. A invenção não está limitada
10 na seqüência de administração; os compostos da invenção podem ser administrados antes de, simultâneos com ou após a administração do agente anticâncer ou citotóxico conhecido.

Existe um grande número de agentes antineoplásicos disponíveis em uso comercial, na avaliação clínica e no desenvolvimento pré-clínico, que podem ser selecionados para tratamento de neoplasia por
15 quimioterapia com fármacos combinados. Tais agentes antineoplásicos estão em várias categorias maiores, a saber, agentes do tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes do tipo interferon e uma categoria de agentes
20 miscelâneos.

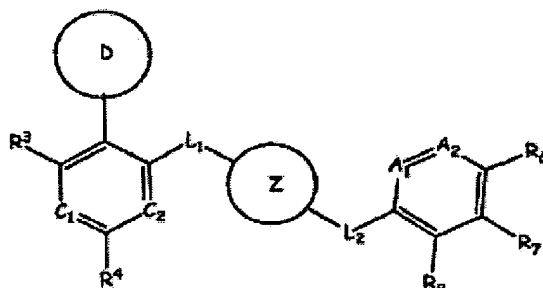
Alternativamente, os compostos da invenção também podem ser usados em co-terapias com outros agentes antineoplásicos, como outros inibidores de quinase incluindo agentes angiogênicos como inibidores de VEGFR, inibidores de p38 e inibidores de CDK, inibidores de TNF,
25 inibidores de metalomatriz proteases (MMP), inibidores de COX-2 incluindo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, e eterocoxib, miméticos de NSAID, SOD ou inibidores de $\alpha v \beta_3$.

O acima descrito é meramente ilustrativo da invenção e não se destina a limitar a invenção aos compostos descritos. Variações e mudanças,

que são óbvias a um versado na técnica, são visadas dentro do escopo e natureza da invenção, que são definidas nas reivindicações anexas. Todas as referências, patentes, pedidos e publicações mencionadas são aqui incorporadas por referência em sua totalidade, como aqui descritas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou estereoisômero, tautômero, solvato, sal, derivado ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula I:



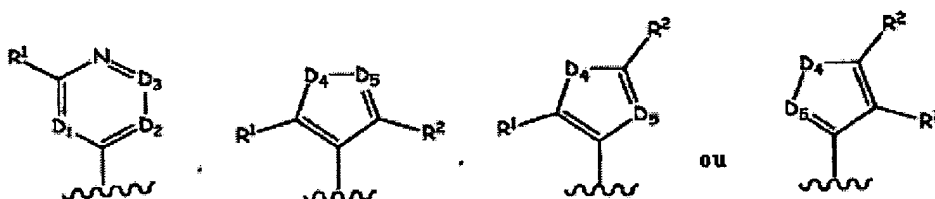
I

5 em que cada de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um dentre A^1 e A^2 é N;

C^1 é N ou CR^{10} ;

C^2 é N ou CH;

D é



10 em que D^1 é N ou CR^{11} ;

D^2 é N ou CR^{12} ;

D^3 é N ou CR^2 ;

D^4 é NR^{1a} , O, S ou CR^{12} ;

D, é N ou CR^2 ;

15 R^1 é H, OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} , em que n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R^{1a} é H, CN ou C_{1-10} alquila;

alternativamente R^1 tomado junto com um dentre R^{11} e R^{1a} e os átomos de carbono ou nitrogênio aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros a parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N

e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de oxo, R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}O'NR^{15}R^{15}$; e

R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$,
 5 $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$,
 $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$,
 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$,
 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$,
 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ou R^{15} ;

10 L^1 é NR^3 , O, S, C(O), S(O), SO_2 ou CR^3R^3 ;

L^2 é NR^3 , O, S, C(O), S(O), SO_2 ou CR^3R^3 ;

Z é um anel monocíclico de 5-6 membros completamente insaturado, referido primeiro anel (1) formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S,
 15 (2) opcionalmente fundido a um segundo anel monocíclico de 5 - 6 membros parcialmente ou completamente saturado ou completamente insaturado formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e (3) em que O, 1, 2 ou 3 átomos de cada dentre referido primeiro e segundo anel é opcionalmente substituído
 20 independentemente com 1-5 substituintes de R^5 ;

cada de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$,
 25 $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ ou R^{15} ;

alternativamente, ou um de R^3 ou R^4 , independentemente, tomado junto com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados

formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

5 cada R^5 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{13}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$,
10 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ ou R^{15} ;

 cada de R^6 , R^7 e R^8 , independentemente, é R^{13} , R^{14} ou R^{15} ; alternativamente, ou R^6 ou R^8 , independentemente, tomado junto com R^7 e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6
15 membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1 -4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ; cada de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$,
20 $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$,
25 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ ou R^{15} ;

R^{13} é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ou $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$;

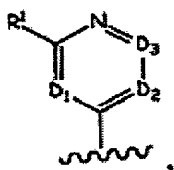
R^{14} é um sistema de anel monocíclico, de 5-8 membros,
 5 bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros parcialmente ou
 completamente saturado, ou completamente insaturado, o sistema de anel
 formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 os heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que O, 1, 2 ou 3 átomos
 10 de cada anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-5
 substituintes de R^{15} ; e

R^{15} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, oxo, CN, OH, SH,
 NO₂, NH₂, acetila, C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila,
 C₃₋₁₀-cicloalquila, C₄₋₁₀-cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-,
 15 C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-alcoxila, C₁₋₁₀-tioalcoxila ou sistema de anel
 monocíclico saturado ou parcialmente ou completamente insaturado, de 5-8
 membros, bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros, referido
 sistema de anel formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3
 heteroátomos se monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9
 20 heteroátomos se tricíclico, referidos heteroátomos selecionados dentre O, N,
 ou S, em que cada um de C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila, C₂₋₁₀-alquinila, C₃₋₁₀-
 cicloalquila, C₄₋₁₀-cicloalquenila, C₁₋₁₀-alquilamino-, C₁₋₁₀-dialquilamino-, C₁₋₁₀-
 alcoxila, C₁₋₁₀-tioalcoxila e anel de referido sistema de anel é
 opcionalmente substituído independentemente com 1-5 substituintes de halo,
 25 haloalquila, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metila, metoxila, etila, etoxila, propila,
 propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc- butila, metilamina,
 dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina,
 dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila;

desde que (1) não mais do que um dentre D¹, D² e D³ é N, e (2)

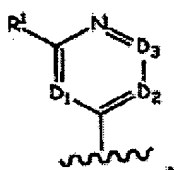
cada de L^1 e L^2 é, independentemente, ligado ao primeiro anel de Z.

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



em que D^1 é N, D^2 é CR^{12} e D^3 é CH.

5 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que D é



em que D^1 é CR^{11} , D^2 é N e D^3 é CH.

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

10 C^1 é CR^{10} e R^{10} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila ou C_{1-10} -alcoxila;

C^2 é N; e

R^2 é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} -alquila ou C_{1-10} -alcoxila.

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

L^1 é NR^{15} , O, CHR^{15} , S, C(O), S(O) ou SO_2 ; e

R^2 é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} -alquila ou C_{1-10} alcoxila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que L^2 é NR^{15} , O ou S;

20 cada de R^3 , R^4 e R^9 , independentemente, é H;

C^1 é CR^{10} ; e

Z é fenila, piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, triazinila, tiofenila, fiirila, pirrolila, pirazolila, tieno-pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila

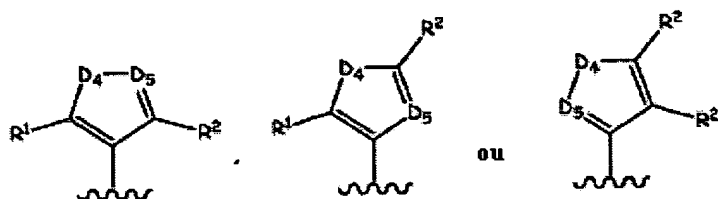
ou isotiazolila, em que L^1 e L^2 , juntos, são para-orientados um para outro no anel Z, em que anel Z é opcionalmente substituído com 1-5 substituições de R^{15} .

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^7 e R^8 tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} .

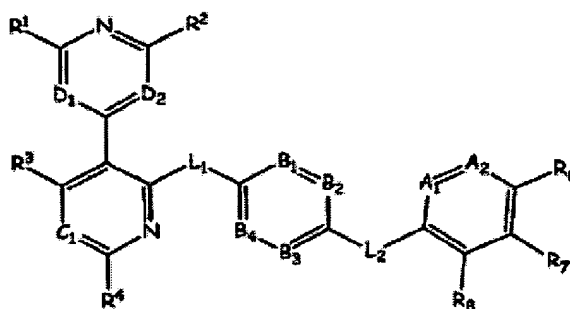
8. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que cada de A^1 e A^2 , independentemente, é N; e

R^6 é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, piridazinila, piazinila, triazinila, quinolinila, dihidroquinolinila, tetrahydroquinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinazolinila, isoquinazolinila, ftalazinila, tiofenila, furila, tetrahydrofuranila, pirrolila, pirazolila, tieno-pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, indolila, azaindolila, 2,3-dihidroindolila, isoindolila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, imidazo-piridinila, purinila, benzotriazolila, oxazolinila, isoxazolinila, tiazolinila, pirrolidinila, pirazolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, dioxozinila, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinila, 1,3-benzodioxolila, ciclopropila, ciclobutila, azetidinila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou piranila, cada qual sendo opcionalmente substituído independentemente com 1-5 substituintes de R^{15} .

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que D é



10. Composto ou estereoisômero, tautômero, solvato, sal, derivado ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula II:



II

em que

5 cada de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um dentre A^1 e A^2 é N; cada de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 , independentemente, é N ou CR^5 , desde que não mais que dois dentre B^1 , B^2 , B^3 e B^4 é N;

C^1 é N ou CR^{10} ;

10 D^1 é N ou CR^{11} ;

D^2 é N ou CR^{12} ;

L^1 é NR^3 , O, S ou CR^3R^3 ;

L^2 é NR^3 , O, S ou CR^3R^3 ;

15 R^1 é OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ; alternativamente R^1 e R^1' tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de
20 oxo, R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$;

R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

cada de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} ,

5 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^3 ou R^4 , independentemente, tomado
junto com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um
anel de 5 ou 6 membros, parcialmente ou completamente insaturado de
átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados
10 dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com
1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada R^5 é, independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} ,
 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, COOR^{15} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
15 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^6 é R^{13} ou R^{14} ;

20 cada de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;
alternativamente, ou R^7 e R^8 tomados junto com os átomos de carbono aos
quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente
saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de carbono
opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e
25 o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de
 R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} ,
 SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ou R^{15} ;

R^{13} é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

$C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$,
 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$,
 5 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$,
 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$;

R^{14} é um sistema de anel monocíclico, de 5-8 membros,
 bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros parcialmente ou
 completamente saturado, ou completamente insaturado, o sistema de anel
 10 formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se
 monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico,
 os heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que O, 1, 2 ou 3 átomos
 de cada anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-5
 substituintes de R^{15} ;

15 R^{15} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, oxo, CN, OH, SH,
 NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila,
 C_{3-10} -cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-,
 C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila ou sistema de anel
 monocíclico saturado ou parcialmente ou totalmente insaturado, de 5-8
 20 membros, bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros, referido
 sistema de anel formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3
 heteroátomos se monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9
 heteroátomos se tricíclico, referidos heteroátomos selecionados dentre O, N,
 ou S, em que cada um dentre C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila,
 25 C_{1-10} -cicloalquila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila,
 C_{1-10} -tioalcoxila e anel de referido sistema de anel é opcionalmente
 substituído independentemente com 1-5 substituintes de halo, haloalquila,
 CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila,
 isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina,

dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila; e

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

desde que não mais do que um dentre D' e D^2 é N.

5 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada de A^1 e A^2 , independentemente, é N;

cada de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 , independentemente, é N ou CR^5 , desde que não mais do que um de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 é N;

C^1 é CR^{10} ;

10 D^1 é N ou CR^{11} ;

D^2 é N ou CR^{12} ;

L^1 é NH, O ou S;

L^2 é NH, O ou S;

desde que ambos dentre L^1 e L^2 não sejam O ou S;

15 R^1 é H, halo, haloalquila, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila, NHR^{14} , NHR^{15} , OR^{15} , SR^{15} ou CH_2R^{15} ;

R^2 é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila;

20 cada de R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$ ou R^{15} ;

cada R^5 é, independentemente, SR^{15} , OR^{15} , $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ ou

25 R^{15} ;

R^6 é R^{14} ;

cada de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{15} ;

alternativamente, ou R^7 e R^8 tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros

parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} ou R^{15} ; e

5 cada de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , ndependentemente, é R^{15} .

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

10 R^1 é $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $(CHR^{15})R^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ; alternativamente R^1 e R^{11} tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1 -3 substituintes de R^{15} ;

15 R^2 é H, halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila;

20 cada de R^3 e R^4 , independentemente, é H, halo, haloalquila, CN_3 NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc-butila, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila;

25 cada R^5 é, independentemente, H, halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc- butila, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina ou diisopropilamina;

R^6 é R^{13} ou R^{14} ;

cada de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{15} ;

alternativamente, ou R^7 e R^8 tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono
 5 opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ; e

cada de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é H, halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metila, metoxila, etila, etoxila, propila,
 10 propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutyla, terc-butyla, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina ou diisopropilamina.

13. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada de A^1 e A^2 , independentemente, é N; e

15 R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} .

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

R^6 é fenila, naftila, piridila, pirimidinila, piridazinila, piazinila, triazinila, quinolinila, dihidroquinolinila, tetrahydroquinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinazolinila, isoquinazolinila, ftalazinila, tiofenila,
 25 furila, tetrahydrofuranila, pirrolila, pirazolila, tieno-pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, isoxazolila, isotiazolila, indolila, azaindolila, 2,3-dihidroindolila, isoindolila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, imidazo-piridinila, purinila, benzotriazolila,

oxazolinila, isoxazolinila, tiazolinila, pirrolidinila, pirazolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, dioxozinila, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinila, 1,3-benzodioxolila, ciclopropila, ciclobutila, azetidinila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou piranila, cada qual sendo opcionalmente substituída independentemente com 1-5 substituintes de R^{15} .

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

C^1 é CH;

D^1 é N;

D^2 é CR^{12} em que R^{12} é H, halo, NO_2 , CN, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila;

L^1 é NH_3 O ou S;

L^2 é NH;

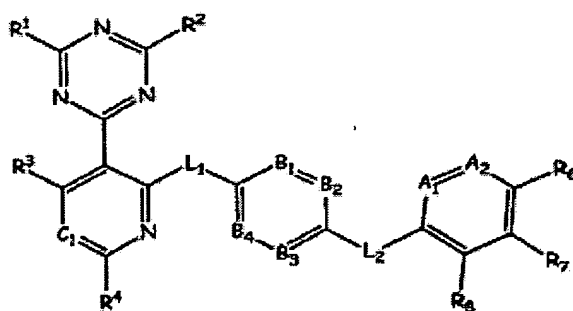
R^1 é H, halo, haloalquila, acetila, C_{1-10} -alquila ou NHR^{15} ;

cada de R^2 , R^3 e R^4 , independentemente, é H, halo, C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alcoxila;

R^6 é R^{14} ; e

R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N_3 ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} ou R^{15} .

16. Composto ou estereoisômero, tautômero, solvato, sal, derivado ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ter a fórmula III:



III

em que

cada de A^1 e A^2 , independentemente, é N ou CR^9 , desde que pelo menos um dentre A^1 e A^2 é N;

cada de B^1 , B^2 , B^3 e B^4 , independentemente, é N ou CR^5 , desde que não mais que dois dentre B^1 , B^2 , B^3 e B^4 é N;

C^1 é N ou CR^{10} ;

L^1 é O, S, C(O), S(O), SO_2 ou CR^3R^3 ;

L^2 é NR^3 , O, S ou CR^3R^3 ;

R^1 é OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$,

10 $(CHR^{15})_nR^{14}$, $(CHR^{15})_nR^{15}$ ou R^{15} ; alternativamente R^1 e R^{11} tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N e S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de

15 R^{15} , SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ ou $NR^{15}R^{15}$;

R^2 é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$,

20 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ou R^{15} ;

cada dentre R^3 e R^4 , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$ ou R^{15} ;

alternativamente, ou R^3 ou R^4 , independentemente, tomados juntos com R^{10} e os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros parcialmente ou completamente insaturado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada R^5 é, independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ ou R^{15} ;

R^6 é R^{13} ou R^{14} ;

cada de R^7 e R^8 , independentemente, é R^{13} , R^{14} ou R^{15} ; alternativamente, ou R^7 e R^8 tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são fixados formam um anel de 5 ou 6 membros completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, e o anel opcionalmente substituído independentemente com 1-4 substituintes de R^{13} , R^{14} ou R^{15} ;

cada de R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , independentemente, é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$ ou R^{15} ;

R^{13} é SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$,

$\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ou $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$;

R^{14} é um sistema de anel monocíclico, de 5-8 membros, bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros parcialmente ou completamente saturado, ou completamente insaturado, o sistema de anel formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico, os heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que O, 1, 2 ou 3 átomos de cada anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-3 substituintes de R^{15} ;

R^{15} é H, halo, haloalquila, haloalcoxila, oxo, CN , OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetila, C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila ou sistema de anel monocíclico saturado ou parcialmente ou completamente insaturado, de 5-8 membros, bicíclico, de 6-12 membros, tricíclico, de 7-14 membros, referido sistema de anel formado de átomos de carbono opcionalmente incluindo 1-3 heteroátomos se monocíclico, 1-6 heteroátomos se bicíclico, ou 1-9 heteroátomos se tricíclico, said heteroátomos selecionados dentre O, N, ou S, em que cada de C_{1-10} -alquila, C_{2-10} -alquenila, C_{2-10} -alquinila, C_{3-10} -cicloalquila, C_{4-10} -cicloalquenila, C_{1-10} -alquilamino-, C_{1-10} -dialquilamino-, C_{1-10} -alcoxila, C_{1-10} -tioalcoxila e anel de referido sistema de anel é opcionalmente substituído independentemente com 1-5 substituintes de halo, haloalquila, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metila, metoxila, etila, etoxila, propila, propoxila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, terc- butila, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, benzila ou fenila; e

n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

17. Composto e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado

dentre:

2-(4-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol;

'N-(5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-2-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

¹N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenilfuro[2,3-d]piridazin-7-amina;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-metil-5-isotiazolil)-1-ftalazinamina;

'4-fenil-N-(4-((2-(4-piridinil)fenil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

'Nf-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2,6-bis(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

'(1R)-1-(4-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinamina;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-isoquinolinamina;

'4-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-ciclohexil-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

'4-(6-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-

pirimidinil)-2- piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-fluoro-1-

piperidinil)-1 - ftalazinamina; '4-(2-((4-((4-fenil-1 -ftalazinil)amino) fenil)oxi)-3-piridinil)- 1,3-dihidro-2H- pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona;

5 '4-(4-metil- 1,3 -tiazol-2-il)-N-(4-((3 -(5,6,7,8-tetrahidro- 1,8-naftiridin-4-il)-2- piridinil)oxi)fenil)-1 -ftalazinamina;

'N-(4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

10 'N-(6-(3 -(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1 -ftalazinamina;

'N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2- piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina;

15 'N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(fenilmetil)-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina;

20 'N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

'N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-ftalazinamina;

'N-(4-((3-(2-((3-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2- piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

25 'N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-tmetil-2-tienil)-1-ftalazinamina;

'1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-3- piperidinol;

'2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-

ftalazinil)fenol;

N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-l-ftalazinamina;

'2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-l-

5 ftalazinil)fenil di-hidrogênio fosfato;

'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-l-ftalazinamina;

'2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-l-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina;

10 '2-((4-((4-etil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina;

'2-((4-((4-metil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina;

'2-((4-((4-(2-(metiloxi)fenil)-l-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina;

15 'N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-4-propil-3-piridazinamina; e

'N-(4-((2-(metiloxi)-6-(4-piridinil)fenil)oxi)fenil)-4-fenil-l-ftalazinamina.

20 18. Medicamento, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade de dosagem eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

19. Uso do medicamento como definido na reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de câncer em um indivíduo.

25 20. Uso do medicamento como definido na reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser para reduzir o tamanho de um tumor sólido ou para tratar um tumor hematológico em um indivíduo.

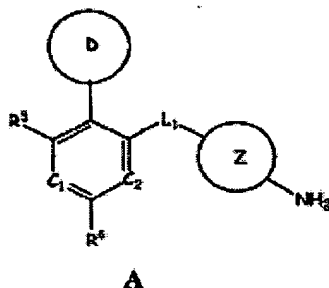
21. Uso do medicamento como definido na reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de um distúrbio relacionado com a atividade de Aurora quinase em um indivíduo.

22. Uso do medicamento como definido na reivindicação 18,

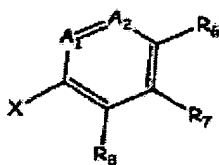
caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular em um indivíduo.

23. Uso do medicamento como definido na reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de um ou mais dentre (a) um tumor sólido ou hematologicamente derivado selecionado dentre câncer da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, câncer de pulmão de célula pequena do pulmão, esôfago, vesícula, ovário, pâncreas, estômago, colo do útero, tireóide, próstata e pele, (b) um tumor hematopoiético de linhagem linfóide selecionado dentre leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin, linfoma de célula cabeluda, e linfoma de Burkett, (c) um tumor hematopoiético de linhagem mielóide selecionado dentre leucemias mielogenosas aguda e crônica, síndrome mielodisplásica, e leucemia promielocítica (d) um tumor de origem mesenquimal selecionado dentre fibrosarcoma e rhabdomiosarcoma, (e) um tumor do sistema nervoso central e periférico selecionado dentre astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannoma, ou (f) um melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, ceratocantoma, câncer folicular da tireóide ou sarcoma de Kaposi.

24. Processo para preparar um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de reagir composto de fórmula A:



com um composto de fórmula B

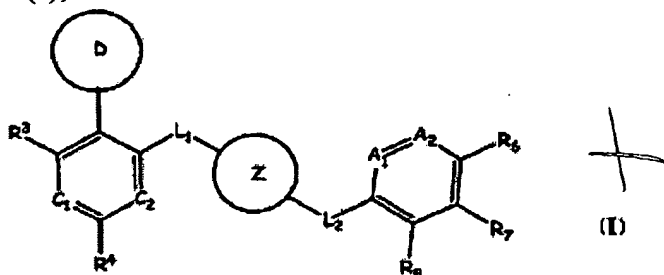


em que C^1 , C^2 , D , L^1 , Z e R^{3-4} de composto de fórmula A e A^1 , A^2 e R^{6-8} de composto de fórmula B são como definidos na reivindicação 1, e X é um halogênio, para preparar o composto de fórmula I.

RESUMO

“COMPOSTO, MEDICAMENTO, USO DO MEDICAMENTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

A presente invenção refere-se a compostos químicos tendo uma fórmula geral (I),



em que A_1 , A_2 , C_1 , C_2 , D , L_1 , L_2 , Z e R^{1-8} são definidos aqui, e intermediários sintéticos, que são capazes de modular várias enzimas de receptor de proteína quinase e, assim, influenciar vários estados doentes e condições relacionadas com as atividades destas quinases. Por exemplo, os compostos são capazes de modular a Aurora quinase assim influenciando o processo de ciclo celular e a proliferação celular para tratar câncer e doenças relacionadas com câncer. A invenção também inclui composições farmacêuticas, incluindo os compostos, e métodos de tratamento dos estados doentes relacionados com a atividade de Aurora quinase.