República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0910560-3 A2

(22) Data do Depósito: 16/04/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 27/04/2021

(54) Título: 2,6-DIAMINO-PIRIMIDIN-5-IL-CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE SYK OU JAK QUINASES, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE SYK, JAK QUINASE OU UM SINAL DE VIA DE TRANSDUÇÃO MEDIADA AO MENOS POR ATIVIDADE DE SYK OU JAK, E KIT

(51) Int. Cl.: C07D 239/48; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 413/12; C07D 417/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2008 US 61/120,348; 05/12/2008 US 61/120,344; 05/12/2008 US 61/120,341; 16/04/2008 US 61/045,406; 16/04/2008 US 61/045,417; (...).

(71) Depositante(es): PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

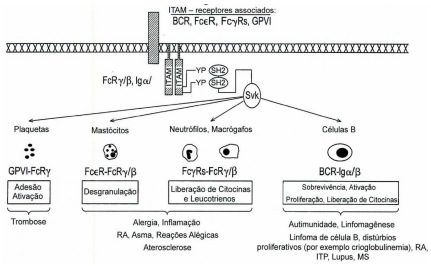
(72) Inventor(es): SHAWN M. BAUER; CHANDRASEKAR VENKATARAMANI; WOLIN HUANG; JACK W. ROSE; ZHAOZHONG J. JIA; YONGHONG SONG; QING XU; MUKUND MEHROTRA; ANJALI PANDEY.

(86) Pedido PCT: PCT US2009002420 de 16/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/145856 de 03/12/2009

(85) Data da Fase Nacional: 15/10/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS DE 2,6-DIAMINO-PIRIMIDIN-5-IL-CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE SYK OU JAK QUINASE, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE SYK, JAK QUINASE OU UM SINNAL DE VIA DE TRANSDUÇÃO MEDIADA AO MENOS POR ATIVIDADE DE SYK OU JAK, E KIT. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I-II e tautômeros, sais estereoisômeros dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis que são inibidores de syk e/ou JAK quinase. A presente invenção é também dirigida para os intermediários usados na preparação de tais compostos, a preparação de tais compostos, composições farmacêuticas contendo tais compostos, métodos de inibição da atividade de syk e/ou JAK quinase, métodos de inibição de agregação de plaquetas, e métodos para prevenir ou tratar um número de condições mediadas, pelo menos em partes, pela atividade de syk e/ou JAK quinase, tais como doença cardiovascular, doença inflamatória, doença autoimune e doença de células proliferativas, trombose, alergia, asma, reumatoide, leucemia ou linfoma de Não Hodgkin.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE 2,6-DIAMINO-PIRIMIDIN-5-IL-CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE SYK OU JAK QUINASES, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE SYK, JAK QUINASE OU UM SINAL DE VIA DE TRANSDUÇÃO MEDIADA AO MENOS POR ATIVIDADE DE SYK OU JAK, E KIT".**

REFERÊNCIAS CRUZADAS AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica os benefícios do Pedido de patente provisório U.S. Nº 61/120.348, depositado no dia 5 de dezembro de 2008; Pedido de patente provisório U.S. Nº 61/120.344, depositado no dia 5 de dezembro de 2008; Pedido de patente provisório U.S. Nº 60/120.341, depositado no dia 5 de dezembro de 2008; Pedido de patente provisório U.S. Nº 61/045.406, depositado no dia 16 de abril de 2008; Pedido de patente provisório U.S. Nº 61/045.417, depositado no dia 16 de abril de 2008; e Pedido de patente provisório U.S. Nº 61/045.399, depositado no dia 16 de abril de 2008; cujas descrições inteiras são incorporadas aqui no presente por referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

Esta invenção é dirigida aos compostos de pirimidina-5-carboxamida que atuam como inibidores de tirosina quinase do baço (syk) e/ou JAK quinases. Esta invenção é também dirigida a composições farmacêuticas contendo os compostos de pirimidina-5-carboxamida e métodos de usar os compostos ou composições para tratar uma condição caracterizada por trombose indesejável. A invenção é também dirigida aos métodos de preparação dos compostos descritos aqui no presente.

Estado da Técnica

Proteína quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma variedade de processos de transdução de sinal dentro das células (ver, por exemplo, Hardie e Hanks, The Protein Quinase Facts Book, I e II, Academic Press, San Diego, Calif., 1995). Pensa-se que como proteína quinases se desenvolveram de um gene ancestral comum devido à conservação de sua

Segue-se folha 1a

estrutura e função catalítica. Quase todas como quinases contêm um domínio catalítico similar a 250 a 300 aminoácidos. como quinases podem ser categorizadas em famílias pelos substratos que fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos, etc.). Motivos de sequência foram identificados que generalmente correspondem a cada uma

Segue-se folha 2

dessas famílias (ver, por exemplo, Hanks & Hunter, (1995), FASEB J. 9:576-596; Knighton et al., (1991), Science 253:407-414; Hiles et al., (1992), Cell 70:419-429; Kunz et al., (1993), Cell 73:585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), EMBO J. 13:2352-2361).

Muitas doenças são associadas com respostas celulares anormais deflagradas pelos eventos mediados por proteína quinase. Estas doenças incluem doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças dos ossos, doenças metabólicas, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, alergias, asma, doenças de Alzheimer e doenças relacionadas a hormonio. Como consequência, tem havido esforços substanciais na química medicinal para descobrir inibidores de proteína quinases para uso como agentes terapêuticos.

Sinalização mediada por motivo de ativação de imunoreceptor de tirosina (ITAM) surgiu como o principal evento nas vias de sinalização responsáveis por patologias do ser humano. A sinalização mediada por I-TAM é responsável por retransmitir sinais de ativação iniciados em receptores imunes clássicos tais como receptores de célula T, receptores de célula B, receptores de Fc receptores em células imunes e em GPVI e FcyRIIa em plaquetas para moléculas intracelulares a jusante tais como syk e ZAP-70 (Underhill, D.M e Goodridge, H. S., *Trends Immunol.*, 28:66-73, 2007).

A ligação de um ligante a um receptor contendo ITAM- deflagra eventos de sinalização que permitem a restauração de proteínas de uma família de tirosina quinases não receptoras chamada família Src. Estas quinases fosforilam resíduos de tirosina dentro da sequência de ITAM, uma região com a qual os domínios de série SH2 ou qualquer syk ou ZAP-70 interage.

Syk, junto com Zap-70, é um membro da família syk de proteínas tirosina quinases. A interação de syk ou ZAP-70 com sequências de I-TAM difosforiladas induz uma troca de conformação nas quinases que permite a fosforilação de tirosina da própria quinase. Os membros da família Syk fosforilados ativam um grande número de proteínas de via de sinalização a jusante que incluem o domínio de homologia 2 de Src (SH2) contendo

fosfoproteína específica de leucócitos de 76 kDa (SLP-76), Ligante de Ativação de Células T (LAT) e PLC (fosfolipase C)y2.

Patologias do ser humano, atribuídas à sinalização disfuncional mediada por ITAM, incluem doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus sistêmico, esclerose múltipla, anemia hemolítica, púrpura de trombocitopenia imune, e trombocitopenia induzida por heparina e arteriosclerose. De maneira interessante, acha-se que muitas das doenças mencionadas acima ocorrem através de reticulação de receptores de Fc através de anticorpos que, via syk, ativam uma cascata de sinalização de mastócitos, basófilos e outras células imunes que resultam na liberação de mediadores de células responsáveis por reações inflamatórias. A liberação de mediadores e a produção de citocinas em reações alérgicas e inflamatórias dependentes da estimulação de IgE de mastócitos e basófilos, pode ser controlada inibindo a atividade de tirosina quinase de syk (Rossi, A.B. et al., *J Allergy Clin Immunol.*, 118:749-755, 2006). Em trombocitopenia imune, plaquetas ligadas a anticorpos são depuradas pelo baço através de um processo mediado por receptor/ITAM/syk Fc (Crow, A.R. et al., *Blood*, 106:abstract 2165, 2005). Trombocitopenias induzidas por fármacos, causadas por complexos imunes de fator 4 de plaqueta de heparina que ativam a plaqueta FcyRIIa, também envolvem a sinalização de syk a jusante do comprometimento do receptor (Reilly, M.P., *Blood*, 98:2442-2447, 2001).

Agonistas de plaqueta induzem sinalização de integrina às avessas resultando em ligação de fibrinogeno e agregação de plaquetas. Isto inicia a sinalização de forapara dentro o que produz estimulaçõ adicional de plaquetas. syk é ativada durante ambas como fases de sinalização de integrina, e a inibição de syk é mostrada para inibir a adeaão de plaquetas para como proteínas imobilizadas (Law, D.A. et al., *Blood*, 93:2645-2652, 1999). A liberação de ácido araquidônico e serotonina e agregação de plaqueta induzidas por colágeno e estão marcadamente inibidas em plaquetas derivadas de camungondo deficiente em syk (Poole, A. et al., *EMBO J.*, 16:2333-2341, 1997). Dessa maneria, os inibidores de syk podem também possuir ação anticoaguladora.

Devido ao papel que syk desempenha em ativações de plaquetas induzidas por Ig, é provável que ela seja importante em arteriosclerose e restenose. Arteriosclerose é uma classe de doenças caracterizada pelo espessamento e endurecimento das paredes arteriais dos vasos sanguíneos. Embora todos os vasos saguíneos sejam susceptíveis a esta grave condição degenerativa, a aorta e como artérias coronárias que servem o coração são como mais frequentemente afetadas. A arteriosclerose é de importância clínica profunda uma vez que ela pode aumentar o risco de ataque de coração, infartos do miocardio, acidente vascular cerebral e aneurismas.

O tratamento tradicional para arteriosclerose inclui procedimentos de recanlização vascular para os bloqueios menos graves e cirurgia de maercapasso coronariano para bloqueios maiores. Uma falha grave de procedimentos intravasculares é que, em um número significativo de indivíduos tratados, algumas ou todas como restenoses de vasos tratadas (*isto é,* reestreitamento). Por exemplo, restenose de uma artéria coronariana aterosclerótica depois de PTCA ocorre em 10 a 50% de pacientes submetidos a este procedimento e subsequentemente requer uma angioplastia adicional ou um enxerto de marcapasso de artéria coronariana. Além disso, a restenose de uma artéria coronariana aterosclerótica, depois de ocorrer o *stent* em 10 a 20% de pacientes submetidos a este procedimento e subsequentemente requer tratamentos repetidos para manter fluxo de sangue adequado através da artéria afetada. A restenose geralmente ocorrer em um período de tempo relativamente curto, *por exemplo,* aproximadamente menos de seis meses depois do tratamento.

Enquanto os processos, hormonal e celular exatos, que promovem a restenose, não tiverem sido determinados, pensa-se que a restenose é devida, em parte, às lesões mecânicas nas paredes dos vasos sanguíneos causadas por catéter balão ou outro dispositivo intravascular. Por exemplo, o processo de PTCA, em adição à abertura da artéria obstruída, também causa uma lesão nas células do músculo liso coronariano residente (SMCs). Em resposta a esta lesão, plaquetas aderentes, macrófagos de infiltração, leucócitos, ou como próprias células musculares lisas liberam fatores de

crescimento derivados de células, tais como fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), com subsequente proliferação e migração de células musculares lisas mediais através da lâmina elástica interna para a área interna do vaso. Proliferação e hiperplasia posterior das células musculares lisas internas e, mais significativamente, a produção de grandes quantidades de matriz extracelular durante um período de três a seis meses resulta no preenchimento e estreitamento do espaço vascular suficiente para obstruir significativamente o fluxo sanguíneo.

Em adição ao papel que syk desempenha nas ativações de plaquetas induzidas por Ig, syk desempenha um papel muito importante na sinalização mediada por colágeno. A proteína adesiva principal responsável pela adesão e ativação de plaqueta é o colágeno. O colágeno é uma proteína filamentosa contida dentro da capa fibrótica de ateromas, que fica exposta ao sangue no curso de uma ruptura da chapa. O colágeno funciona inicialmente ligando fator de von Willebrand que amarra plaquetas através da ligação da membrana de plaqueta GPIb. O colágeno funciona secundariamente na ligação dos dois receptores de colágeno em plaquetas, GPVI e integrina α2β1.

GPVI existe nas membranas de plaqueta como um complexo com FcRγ, sendo necessária uma interação para a expressão de GPVI. A ativação de FcγRIIa em plaquetas resulta em mudança de forma da plaqueta, secreção e trombose. A sinalização pelo complexo GPVI/FcRγ é iniciada por fosforilação de tirosina no domínio ITAM de FCRγ seguido pelo recrutamento de syk. A ativação de GPVI leva à indução de múltiplas funções de plaqueta, incluindo: ativação das integrinas α2β1 para conseguir a firme adesão de plaqueta, e GP IIb-IIIa, que medeia a agregação de plaqueta e crescimento de trombose, a secreção de plaqueta, permitindo a entrega de proteínas inflamatórias, tais como CD40L, RANTES e TGFβ para a parede do vaso; e a expressão de P-selectina que permite o recrutamento de leucócitos. Portanto, acredita-se que os inibidores de syk podem inibir eventos trombóticos mediados por adesão, ativação e agregação.

Foi relatado que a fosforilação da tirosina de proteína intracelular

(ativação) induzida pela estimulação de um receptor para anticorpo IgG,FcγR, e a fagocitose mediada por FcγR são consideravelmente inibidas em macrófagos derivados de um camundongo deficiente em syk (Crowley, M.T. et al., *J. Exp. Med.*, 186:1027-1039, 1997). Isto sugere que syk tem um papel marcadamente importante a fagocitose de macrófagos mediada por FcγR.

Foi também relatado que um oligonucleotídeo antissenso de syk suprime a inibição da apoptose de eosinófilos induzida por GM-CSF (Yousefi, S. et al. JE Med., 183:1407-1414, 1996), mostrando que syk é essencial para o sinal de prorrogação de vida de eosinófilos causado por GM-CSF e similares. Uma vez que o prolongamento da vida de eosinófilos está intimamente relacionado com a transição de doenças em um estado crônico de doenças alérgicas, como asma, inibidores syk também podem servir como agentes terapêuticos para a inflamação eosinofílica crônica.

Syk é importante para a ativação de células-B através de um receptor do antígeno de célula-B e está envolvida no metabolismo do fosfatidilinositol e aumento na concentração de cálcio intracelular causada pela estimulação de receptores de antígeno (Hutchcroft, J E. et al. J. Biol Chem, 267:8613-8619, 1992; e Takata, M. et al, EMBO J., 13:1341-1349, 1994). Assim, inibidores syk podem ser usados para controlar a função de células-B e é esperado, portanto, servirem como agentes terapêuticos para doenças relacionadas a anticorpos.

Syk se liga a um receptor de antígeno de Célula T, rapidamente sofre fosforilação de tirosina através de reticulação do receptor e sinergicamente age sobre os sinais intracelulares mediados por tirosina quinases SRC tais como Lck. (Couture, C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:5301-5305, 1994; e Couture, C. et al., Mol. Célula. Biol., 14:5249-5258, 1994). Syk está presente em populações de Células T maduras, tais como Células T γδ intraepiteliais e Células T αβ virgens, e foi relatado ser capaz de fosforilação de vários componentes da cascata de sinalização TCR. (Latour, S. et. al., Mol Célula Biol., 17:4434-4441, 1997). Como consequência, inibidores syk podem servir como agentes de inibição de imunidade celular mediadas

por receptores de antígenos de células-T.

Recentes estudos comparativos de hibridização genômica identificaram syk como outro gene importante na patogênese do Linfoma de Célula de Manto (MCL) (Chen, R. et al. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 25, n. 18S (Suplemento de 20 de junho), 2007: 8056). MCL representa 5-10% de todos os linfomas não-Hodgkins e é uma forma de linfoma difícil de tratar. Tem o pior prognóstico entre os linfomas de célula B com sobrevida média de três anos. Tem sido relatado que Syk é sobre-expressa em MCL (Rinaldi, A, et. al, Fr. J. Haematol, 2006; 132:303-316) e que Syk medeia sinais de sobrevivência mTOR (alvo da Rapamicina em mamíferos) em células de manto, foliculares, de Burkitt e linfomas não-Hodgkins difusos de células-B grandes (Leseux, L., et al, Blood, 2006;. 108:4156-4162).

Diversas linhas de evidência sugerem que muitos linfomas de célula-B dependem de sinais de sobrevivência mediada por receptor de célula B (BCR). A sinalização BCR induz oligomerização do receptor e a fosforilação de Igα e motivos ativados de imuno-receptor β baseados em tirosina por quinases da família SRC. A fosforilação ITAM resulta no recrutamento e ativação de syk que inicia eventos a jusante e amplifica o sinal BCR original. Dado o papel de sinalização BCR tônica em célula B normal e sobrevivência in vitro de linhas de células de linfoma não-Hodgkin syk-dependentes (Chen, L., et. al, Blood, 2006; 108:3428-3433), a inibição de syk é um alvo de tratamento racional promissor para certos linfomas de célula-B e leucemia linfocítica crônica (LLC) (Stefania Gobessi, Luca Laurenti, Pablo Longo, Laura Carsetti, Giuseppe Leone, Dimitar G. Efremov, Constitutive activation of the proteína tirosina quinase Syk in Chronic Lymphocytic Leukemia B-cells, Blood, 2007, 110, Abstract 1123). Dados recentes mostram que a administração de um inibidor multiquinase que inibe syk, pode ter atividade clínica significativa em pacientes com leucemia linfocítica crônica (CLL) (Friedberg JW et al, Sangue de 2008; 112 (11), Abstract 3).

O potencial oncogênico da tirosina quinase do baço (Syk) tem sido descrita em um número de configurações diferentes. Clinicamente, a

sobre-expressão de Syk é relatada em Mantle Cell Lymphoma (Rinaldi, A, et.al, Fr. J. Haematol, 2006;.. 132:303-316) e a proteína de fusão TEL-Syk Leucemia ETS translocada) gerada por translocação cromossômica (t (9; 12) (q22; p12)) leva ao aumento da atividade Syk e está associada com a síndrome mielodisplásica (Kuno, Y., et.al, Blood, 2001; 97:1050-1055). A leucemia é induzida em camundongos transferindo adotivamente células da medula óssea que expressam TEL-Syk humana (Wossning, T., JEM, 2006; 203:2829-2840). Além disso, em células primárias da medula óssea de camundongos, a sobre-expressão de Syk resulta no crescimento independente de IL-7 em cultura (Wossning, T., et.al, JEM, 2006; 203:2829-2840).

Curiosamente, a sinalização Syk parece ser necessária para o desenvolvimento da célula-B e sobrevivência em seres humanos e camundongos. A perda induzível do receptor de célula-B (Lam, K., et.al, Cell, 1997; 90:1073-1083) ou Igα .(Kraus, M., et.al, Célula, 2004; 117:787-800) resulta na perda de células-B periféricas em camundongos. A sobre-expressão da proteína tirosina fosfatase PTP-RO, que é conhecida por regular negativamente a atividade Syk, inibe a proliferação e induz apoptose em linhas de células derivadas de linfomas não-Hodgkin (Chen, L., et. al, Blood, 2006; 108 :3428-3433). Finalmente, linfomas de célula-B raramente apresentam perda da expressão de BCR e a terapia antiidiotipos raramente leva à resistência (Kuppers, R. Nat Rev Câncer, 2005, 5:251-262).

A participação do receptor de célula B antígeno-específico (B-CR) ativa várias vias de sinalização que em última análise regulam o status de ativação de células, promovendo a sobrevivência e expansão clonal. Sinalização através de BCR é possível graças a sua associação com dois outros membros da superfamília da imunoglobulina; Igα e Igβ, cada um tendo um motivo de ativação baseado em imunotirosina (ITAM) (Jumaa, Hendriks et al Annu Rev Immunol 23:... 415-45 (2005) O domínio ITAM é diretamente fosforilado por quinases da família Src, em resposta à participação de BCR. A tirosina quinase do baço (Syk) reduz com e fosforila ITAM, um processo que aumenta a sua atividade quinase, resultando em autofosforilação de Syk

e fosforilação de tirosina de múltiplos substratos à jusante (Rolli, Gallwitz et al Mol Cell 10 (5):. 1057-1069 (2002) . Esta via de sinalização está ativa em células B começando na transição da fase pro- para pré-desenvolvimento da célula B, quando a recém-formado pré-BCR é expressa. Na verdade, o desenvolvimento da célula B interrompe na fase de pró- célula B em Syk de camundongos nocautes (Cheng, Rowley et al. 1995; Turner, Mee et al. Nature 378(6554): 303-6 (1995). A perda induzível do receptor de célula B (Lam, Kuhn et al. Célula 90(6): 1073-83 (1997) ou Igα (Kraus, Alimzhanov et al. Cell 117(6): 787-800 (2004) resulta em perda de células B periféricas em camundongos. Células B humanas também parecem exigir Syk para a proliferação e sobrevivência. A sobre-expressão da proteína tirosina fosfatase PTP-RO, um regulador negativo da atividade Syk, inibe a proliferação e induz apoptose em linhas de células derivada de linfomas não-Hodgkin (NHL) (Chen, Juszczynski et al. Blood 108(10): 3428-33 (2006). O "knock down" de Syk por siRNA na linha NHL SUDHL-4 levou a um bloqueio na transição G1 / S do ciclo da célula (Gururajan, Dasu et al J Immunol 178 (1): 111 -21 (2007). Juntos, estes dados sugerem que a sinalização Syk é necessária para o desenvolvimento, proliferação e mesmo a sobrevivência de células B de seres humanos e camundongos.

Por outro lado, o potencial oncogênico de Syk tem sido descrito em uma variedade de configurações diferentes. Clinicamente, a sobre-expressão de Syk é relatada em Mantle Cell Lymphoma (Rinaldi, Kwee et al Br J Haematol 132 (3): 303-16 (2006) e a proteína de fusão TEL-Syk (leucemia ETS translocado) gerada por uma translocação cromossômica (t (9; 12) (q22; p12)) leva ao aumento da atividade Syk e está associada com a síndrome mielodisplásica (Kuno, Abe et al Blood 97 (4): 1050-5 (2001) A leucemia é induzida em camundongos por transferência adotiva de células da medula óssea, que expressam TEL-Syk humano (Wossning, Herzog et al J Exp Med 203 (13): 2829-40 (2006) Além disso, em células primária da medula óssea de camundongos, a sobre-expressão de Syk resulta no crescimento independente de IL-7 em cultura (Wossning, Herzog et al. 2006). Consistentemente, Syk foi relatado por mediar sinais de sobrevivência

mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) em células manto, foliculares, de Burkitt e células-B NHL grandes difusas (Leseux, Hamdi et al Blood 108 (13). 4156-62 (2006). Outros estudos recentes também sugerem que os sinais de sobrevivência dependentes de Syk podem desempenhar um papel na malignidade de células B, incluindo DLBCL, linfoma de célula do manto e linfoma folicular (Gururajan, Jennings et al 2006; Irish, Czerwinski et al J Immunol 176 (10): 5715-9 (2006). Dado o papel da sinalização BCR tônica em células B normais e sobrevivência de linhas de célula NHL dependentes de Syk in vitro, a inibição específica de Syk pode revelar-se promissora para o tratamento de certos linfomas de célula-B.

Recentemente, foi relatado que R406 (Rigel Pharmaceuticals) inibe a sinalização ITAM em resposta a vários estímulos, incluindo FcεR1 e ativação de Syk induzida por BCR (Braselmann, Taylor et al. J Pharmacol Exp Ther 319(3): 998-1008(2006). Curiosamente, este inibidor competitivo ATP de Syk também estava ativo contra FLT3, cKit e quinases JAK, mas não contra quinase Src (Braselmann, Taylor et al. 2006). como mutações de ativação de FLT3 estão associadas com a AML e a inibição desta quinase está atualmente em desenvolvimento clínico (Burnett e Knapper Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 429-34 (2007) A sobre-ativação da tirosina quinase cKit também está associada com malignidades hematológicas, e é um alvo para terapia de câncer (Heinrich, Griffith et al Sangue 96 (3):.. 925-32 (2000) Do mesmo modo, a sinalização JAK3 está implicada em leucemias e linfomas, e atualmente é explorada como um potencial alvo terapêutico (Heinrich .., Griffith et al 2000) É importante ressaltar que a atividade inibidora multi-quinase de R406 atenua sinalização BCR nas linhas de célula de linfoma e amostras de linfoma humano primário, resultando em apoptose dos primeiros (Chen, Monti et al Blood 111 (4.) . 2230-7 (2008) Além disso, um ensaio clínico fase II relatou resultados favoráveis por este composto em NHL refratário e leucemia linfocítica crônica (Friedberg JW et al, Blood 2008; 112 (11), Abstract 3) Embora o mecanismo preciso de ação para R406 não está claro, os dados sugerem que a inibição de quinases que medeiam a sobrevivência de sinalização nos linfócitos é clinicamente benéfi-

ca.

Outros estudos recentes também sugerem que os sinais de sobrevivência dependentes de syk podem desempenhar um papel na malignidade de célula B, incluindo DLBCL, linfoma de células do manto e linfoma folicular (ver por exemplo, S. Linfengshen et al. *Blood*, Feb. 2008; 111: 2230-2237; J. M. Irish et al. *Blood*, 2006; 108: 3135-3142; A. Renaldi et al. *Brit J. Haematology*, 2006; 132: 303-316; M. Guruoajan et al. *J. Immunol*, 2006; 176: 5715-5719; L. Laseux et al. *Blood*, 2006; 108: 4156-4162.

Quinases JAK (Quinases Janus) são uma família de proteínas de tirosina quinases citoplasmáticas incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. como Jaks desempenham um papel crucial na sinalização de citocinas. Cada uma das quinases JAK é seletiva para os receptores de certas citocinas, apesar de múltiplas quinases JAK possam ser afetadas por citocinas específicas ou vias de sinalização. Estudos sugerem que JAK3 se associa com a cadeia gama comum de receptores de citocinas (Fcγ or γc) dos diversos receptores de citocinas. JAK3 em especial se liga aos receptores e faz parte da via de sinalização de citocina e ativadas por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK1 interage, entre outros, com os receptores de citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, enquanto JAK2, entre outros, interage com os receptores para IL-9 e TNF-α. Sobre a ligação de certas citocinas a seus receptores (por exemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), ocorre oligomerização do receptor, resultando na cauda citoplasmática de quinases JAK associadas sendo trazidas na proximidade e facilitando a transfosforilação dos resíduos de tirosina em quinases JAK. Essa transfosforilação resulta na ativação de quinase JAK.

Os substratos a jusante de quinases da família JAK incluem proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT) . Quinases JAK fosforiladas ligam diversas proteínas STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição). Proteínas STAT, que são proteínas de ligação de DNA ativadas por fosforilação de resíduos de tirosina, funcionam tanto como moléculas de sinalização e fatores de transcrição e, finalmente, se ligam a sequências específicas de DNA presentes em promotores de

genes responsivos a citocinas (Leonard et al. (2000), J . Allergy Clin. Immunol. 105:877-888).

Sinalização JAK / STAT tem sido implicada na mediação de muitas respostas imunes anormais, tais como alergias, asma, doenças autoimunes como a rejeição a transplante (aloenxerto), artrite reumatoide, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, bem como em doenças sólidas e hematológicas malignas, como leucemia e linfomas. Para uma revisão da intervenção farmacêutica da via JAK / STAT ver (1999), Mol. Med. 5:432:456 e Seidel et al., (2000), Oncogene 19:2645-2656.

JAK3 em particular, tem sido implicada em uma variedade de processos biológicos. Por exemplo, a proliferação e a sobrevivência de mastócitos murinos induzidos por IL-4 e IL-9 tem se mostrado dependente de sinalização JAK3 e de cadeia gama (Suzuki et al. (2000), Blood 96:2172-2180). JAK3 também desempenha um papel crucial nas respostas de degranulação mediadas por receptores de mastócitos IgE (Malaviya et al. (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813) e foi mostrado que a inibição de quinase JAK3 impede reações de hipersensibilidade do tipo I, incluindo anafilaxia (Malaviya et al. (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038). A inibição de JAK3 também mostrou resultar em supressão imunológica de rejeição de enxerto (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270). Quinases JAK3 também têm sido implicadas no mecanismo envolvido em fases precoces e tardias da artrite reumatoide (Muller-Ladner et al, (2000), J. Immunal 164:3894-3901..); esclerose amiotrófica lateral familiar (Trieu et al. , (2000), Biochem Biophys Res Commun 267:22-25); leucemia (. Sudbeck et al, (1999), Clin Cancer Res 5:1569-1582); micose fungoide, uma forma de linfoma de célula T (Nielsen et al, (1997), Prac Natl Acad Sci USA 94:6764-6769); e crescimento anormal de célula (Yu et al, (1997), J. Immunol 159:5206 - 5210; Catlett-Falcone et al, (1999), Immunity 10:105-115).

JAK1, JAK2, e TYK2 são expressos onipresentemente, enquanto JAK3 é expresso predominantemente em células hematopoiéticas. como quinases JAK, incluindo JAK3, são abundantemente expressas em células leucêmicas primárias de crianças com leucemia linfoblástica aguda, a forma

mais comum de câncer infantila, e os estudos tem correlacionado a ativação de STAT em certas células com sinais que regulam a apoptose (Demoulin et al., (1996), Mol. Célula. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; e Nakamura et al.,(1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8). Eles também são conhecidos por serem importantes para a diferenciação, função e sobrevida de linfócitos. JAK-3, em particular, desempenha um papel essencial na função dos linfócitos, macrófagos e mastócitos. Dada a importância desta quinase JAK, compostos que modulam a via JAK, incluindo aquelas seletivas para JAK3, podem ser úteis no tratamento de doenças ou condições em que a função dos linfócitos, macrófagos, ou mastócitos está envolvida (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Condições nas quais o apontamento da via JAK ou modulação de quinases JAK, particularmente JAK3, podem ser terapeuticamente úteis incluem, leucemia, linfoma, a rejeição de transplante (por exemplo, a rejeição de transplantes de ilhotas de pâncreas, aplicações de transplante de medula óssea (por exemplo, doença do enxerto contra o hospedeiro), doenças autoimunes (por exemplo, diabetes, artrite reumatoide, lupus, psoríase) e inflamação (por exemplo asma, reações alérgicas). Condições que podem se beneficiar da inibição de JAK3 são discutidos em maiores detalhes abaixo. Dados recentes sobre a inibição JAK tem sido relatada em pacientes de aloenxertos renais tratados com CP-690.550 e mostraram que os marcadores de resposta alogênico (interferon gama) podem ser reduzidos (Van Gurp EA et al. (2009) Transplantation 87:79-86).

Tendo em vista como numerosas condições que são contempladas com benefício por tratamento envolvendo a modulação da via JAK é imediatamente evidente que novos compostos que modulam vias JAK e métodos de uso destes compostos devem proporcionar significativos benefícios terapêuticos para uma grande variedade de pacientes. Estão fornecidos neste documento novos compostos 2,4-pirimidinadiamina para uso no tratamento de condições em que se aponta a via JAK ou inibição de quinases JAK, particularmente JAK3, são terapeuticamente úteis.

Patentes e pedidos de patente relacionados à modulação da via JAK incluem: Pat. U.S. Nºs 5.728.536; 6.080.747; 6.080.748; 6.133.305; 6.177.433; 6.210.654; 6.313.130; 6.316.635; 6.433.018; 6.486.185; 6.506.763; 6.528.509; 6.593.357; 6.608.048; 6.610.688; 6.635.651; 6.677.368; 6.683.082; 6.696.448; 6.699.865; 6.777.417; 6.784.195; 6.825.190; 6.506.763; 6.784.195; 6.528,509; 6.608,048; 7.105.529; 6.699.865; 6.825.190; 6.815.439; 6.949.580; 7.056.944; 6.998.391; 7.074.793; 6.969,760; Pedido de Pat. U.S. Pub. Nº. 2001/0007033 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; e 2004/0214817 A1; e pedidos Internacionais de patente WO 95/03701A1; WO 99/15500A1; WO 00/00202A1; WO 00/10981A1; WO 00/47583A1; WO 00/51587A2; WO 00/55159A2; WO 01/42246A2; WO 01/45641A2; WO 01/52892A2; WO 01/56993A2; WO 01/57022A2; WO 01/72758A1; WO 02/00661A1; WO 02/43735A1; WO 02/48336A2; WO 02/060492A1; WO 02/060927A1; WO 02/096909A1; WO 02/102800A1; WO 03/020698A2; WO 03/048162A1; WO 03/101989A1; WO 2004/016597A2; WO 2004/041789A1; WO 2004/041810A1; WO 2004/041814A1; WO 2004/046112A2; WO 2004/046120A2; WO 2004/047843A1; WO 2004/058749A1; WO 2004/058753A1; WO 2004/085388A2; WO 2004/092154A1; WO 2005/009957A1; WO 2005/016344A1; WO 2005/028475A2; e WO 2005/033107A1.

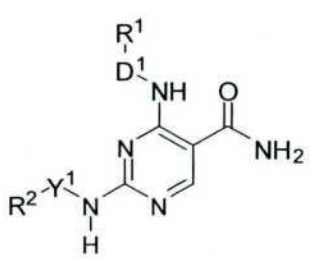
Patentes e pedidos de patente que descrevem compostos de pirimidinadiamina substituida incluem: pedido U.S. Nº Série 10/355.543 depositado em 31 de jan. de 2003 (US2004/0029902A1), pedido international Nº Série PCT/US03/03022 depositado em 31 de jan. de 2003 (WO 03/063794), pedido U.S. Nº Série 10/631.029 depositado 29 de Jul. de 2003, pedido international Nº Série PCT/US03/24087 (WO 04/014382), pedido U.S. Nº Série 10/903.263 depositado em 30 Jul. de 2004, e pedido international Nº Série PCT/US2004/24716 (WO 05/016893), cujas descrições estão aqui neste incorporados por referência. Compostos de pirimidinadiamina substituida também estão descritos nas publicações dos pedidos de patente internacionais nºs: WO 02/059110, WO 03/074515, WO 03/106416, WO 03/066601, WO

03/063794, WO 04/046118, WO 05/016894, WO 05/122294, WO 05/066156, WO 03/002542, WO 03/030909, WO 00/39101, WO 05/037800 e Pat. U.S. Nº. Pub. 2003/0149064.

Embora tenha sido feito progresso neste domínio, continua a haver uma necessidade na técnica para compostos que inibem syk e / ou quinase JAK, bem como para métodos para o tratamento de condições em um paciente, tais como reestenose, trombose e/ou inflamação que pode se beneficiar de tal inibição. Além disso, a disponibilidade de compostos que inibem seletivamente uma destas quinases, em comparação com outras quinases também seria desejável. A presente invenção satisfaz esta e outras necessidades.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece novos compostos com atividade como inibidores de atividade syk (também referido aqui como "inibidores syk") e / ou atividade quinase JAK (também referido aqui como "inibidors JAK"), bem como métodos para sua preparação e uso, e composições farmacêuticas contendo os mesmos. Tais compostos tem a seguinte estrutura (I):



(I)

ou um tautômero farmaceuticamente aceitável, sal, ou estereoisomeros dos mesmos, em que D^1, R^1, Y^1 e R^2 são como definidos abaixo.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção têm utilidade sobre uma ampla gama de aplicações terapêuticas, e podem ser usados para tratar

uma variedade de condições mediadas pelo menos em parte, por atividade syk, tanto em homens e mulheres, bem como em um mamífero, em geral (também referido aqui como um "indivíduo"). Por exemplo, essas condições incluem, mas não estão limitadas a, aquelas associadas com doença cardiovascular, doença inflamatória ou doença autoimune. Mais especificamente, os compostos da presente invenção têm utilidade para o tratamento de condições ou distúrbios, incluindo, mas não limitados a: reestenose, trombose, inflamação, trombocitopenia induzida por heparina, miocardiopatia dilatada, doença de célula falciforme, aterosclerose, infarto do miocárdio, inflamação vascular, angina instável, síndromes coronárias agudas, alergia, asma, artrite reumatoide, doenças mediadas por célula B como linfoma não-Hodgkin, a síndrome anti-fosfolípideos, lúpus, psoríase, esclerose múltipla, doença renal terminal, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica imunológica, e leucemia linfocítica crônica. Assim, em uma modalidade, métodos estão descritos que incluem a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), geralmente na forma de uma composição farmacêutica, a um sujeito que dela necessita.

As condições associadas com doença cardiovascular são selecionadas do grupo consistindo em síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, angina instável, angina recalcitrante, trombose coronária obstrutiva ocorrendo terapia pós-trombolítico ou angioplastia pós-coronariana, uma síndrome vascular cerebral mediada trombolíticamente, acidente vascular cerebral embólico, AVC trombóticos, ataques isquêmicos transitórios, trombose venosa, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatias, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica, tromboangeíte obliterante, doença trombóticos associada com trombocitopenia induzida por heparina, complicações trombóticas associadas com circulação extracorpórea, complicações trombóticas associada com instrumentação tais como cateterismo intravascular ou outras cateterizações, bomba de balão intra-aórtico, válvula de stent coronária ou cardíaca e como condições exigindo a montagem de dispositivos protéticos.

A presente invenção também fornece um método para inibir a a-

tividade syk de uma amostra de sangue compreendendo contatar a referida amostra com um composto de invenção do Presente.

A presente invenção provê ainda compostos em formas purificadas, bem como intermediários químicos.

Estes e outros aspectos, objetos, características e vantagens da invenção estarão evidentes em referência à seguinte descrição detalhada e figuras. Para este fim, várias referências estão aqui enunciadas que descrevem em mais detalhes algumas informações básicas, procedimentos, compostos e / ou composições, e estão, cada uma, incorporadas por referência, na sua totalidade.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1 mostra como Syk serve como um mediador chave de sinalização mediada por receptor Fc em biologia celular e múltiplas doenças.

Figura 2 como o apontamento de gene de Syk indicou que Syk serve como um mediador chave em biologia de plaqueta arterial e alvo seletivo para tratamento de trombose arterial.

Figura 3 mostra uma síntese geral de compostos da presente invenção.

Figura 4 provê a tabela 1 ilustrando compostos da presente invenção e syk IC_{50}s.

Figura 5 provê a tabela 2 ilustrando compostos da presente invenção e syk IC_{50}s.

Figura 6 provê a tabela 3 ilustrando compostos da presente invenção e syk IC_{50}s.

Figura 7A e **B** provêem como tabelas 4A e 4B ilustrando compostos da presente invenção e syk IC_{50}s.

Figuras 8A, 8B e 8C mostram uma série de compostos que foram identificados como seletivamente inibirem Syk em ensaios de quinase purificada. **Figura 8A**) Compostos da série específica Syk (P459-72 e P505-15) e séries multi-quinase (exemplo 100a) foram classificados a 300nM contra o painel quinase purificada Millipore (270 quinases testadas com 10μM ATP) para determinar a potencia e seletividade para Syk. Dados estão re-

presentados como um gráfico temático, definido na parte inferior. **Figura 8B**) Subconjunto de quinases purificadas que tinham > 80 % de inibição por qualque3r um dos três compostos. P459-72 só inibiu Syk e MLK1. P505-15 a 50nM (~10x maior que seu Syk IC50) só inibiu Syk. O exemplo 100b inibiu múltiplas quinases, incluindo Syk, JAK2 e JAK3. O IC50 de inibição de Syk está relatado para cada composto à esquerda do gráfico temático. O percentual de inibição de quinase é dado em cada painel dentro do gráfico temático.

Figuras 9A, 9B e 9C mostram a inibição seletiva de Syk em linhas de células de Linfoma não-Hodgkin. Células B foram estimuladas com anticorpo anti-BCR na presença de concentrações indicadas de inibidores de Syk específicos P459-72 e P505-15 (**Figura 9A** e **Figura 9B**) ou o inibidor dual Syk/JAK do exemplo 100b (**Figura 9C**). Análises Western blot de lisados de célula inteira foram então realizadas para avaliar atividade Syk quinase (pBLNK Y84 e BLNK total; dois primeiros géis) e e atividade Src quinase (Y352 Psyk e Syk total; dois géis inferiores). Os experimentos foram realizados 2-3 vezes cada, gráficos de barras representam média ± DP de Y84 pBLNK. Oa IC50s calculados de inibição de Syk quinase estão aparesentados acima dos gráficos.

Figuras 10A e 10B apresentam uma comparação de inibição de Syk-específica e inibição dupla Syk / JAK em linhas de células NHL. Células B foram estimuladas com anti-BCR (**Figura 10A**), ou IL-4 (**Figura 10B**) por 15min na presença de várias concentrações de cada inibidor, como indicado. Células foram então avaliadas para inibição das vias de sinalização por citometria de fosfo-fluxo. **Figura 10A**) gráficos de barras (média ± DP, n = 3) representando atividade Src (Psyk Y352 IFM) e atividade Syk (PERK Y204 IFM) após a estimulação BCR nas diferentes condições de tratamento. **Figura 10B**) Gráficos de barra retratando PSTAT-6 Y641 IFM (média ± DP, n = 3) após estimulação com IL-4, na presença de várias concentrações de cada inibidor, como indicado.

Figuras 11A e 11B mostram como inibidores Syk específicos interrompem a proliferação e a sobrevivência de e induzem a apoptose em linhas de células NHL. como linhas de células NHL do "tipo BCR" Syk-dependente e "tipo

não-BCR" Syk-independente foram previamente descritas (Polo, Juszczynski et al. Proc Natl Acad Sci U S A 104(9): 3207-12 (2007). **Figura 11A**) Células foram tratadas por 72 h com 1 e 3μM de inibidor de Syk específico P505-15. A apoptose foi determinada pela análise FACS de caspase 3 ativa; dados estão representados como histogramas. **Figura 11B**) Linhas de células adicionais foram testados para sensibilidade à inibição de Syk específicos (P459 e P505-72-15) versus inibição dual Syk / JAK (exemplo 100b). Gráficos de barra representam média ± D.P. (n = 3) do percentual de células positivas caspase 3 após cada condição.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como usados aqui, os termos abaixo possuem os seguintes significados a menos que especificado em contrário:

1. Abreviaturas e Definições

As abreviaturas aqui utilizadas são convencionais, a menos que definido em contrário. como seguintes abreviaturas são usadas: AcOH = ácido acético, AIBN = azobisisobutironitrila (também azobisisobutilonitrila), aq. = aquoso, Boc = t-butilcarbóxi, Bz - benzila, BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio, BPO = peróxido de benzoíla, nBuOH = n-butanol, CBr_4 = tetrabrometano, mCPBA = m-ácido cloroperoxibenzoico, CH_2Cl_2 ou DCM = diclorometano, Cs_2CO_3 = carbonato de césio, $CuCl_2$ = cloreto de cobre; DIBAL = hidreto de di-isobutilaluminio, DIEA = base de Hunig ou di-isopropila etilamina, DME = dimetil éter, DMF = dimetil formamida, DMSO = sulfóxido dimetila, DPPA = difenil fosforil azida, Et_3N = trietilamina, EtOAc = acetato de etila, g = grama, HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H 7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil urônio, H_2 = hidrogênio; H_2O = água; HBr = brometo de hidrogênio; HCl = cloreto de hidrogênio, HIV = vírus da imunodeficiencia humana, HPLC = cromatografia líquida de alta eficiência, h = hora, IgE = imunoglobulina E, IC_{50} = A concentração de um inibidor que é necessária para 50% de inibição de uma enzima in vitro, IPA = álcool isopropílico, kg = quilograma, KCN = cianeto de potassio, KOH = hidróxido de potássio, K_2PO_4 = fosfato de potássio, LDA = di-isopropilamina lítio, $LiAlH_4$ = hidreto de alumínio lítio = LiOH: hidróxido de lítio; MeCN = a-

cetonitrila; MS = Espectometria de massa, m/z = razão carga massa, MHz = Mega Hertz, MeOH = metanol, µM = micromolar, µL = microlitro, mg = miligrama, mm = milímetro, mM = milimolar, mmol = milimol, mL = mililitro, mOD/min = unidades de densidade milióptica por minuto, min = minuto, M = molar, Na_2CO_3 = carbonato de sódio, ng = nanograma, $NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio; $NaNO_2$ = nitrito de sódio; NaOH = hidróxido de sódio; $Na_2S_2O_3$ = bissulfato de sódio; Na_2SO_4 = sulfato de sódio; NBS = N-bromossuccinamida; NH_4Cl = cloreto de amônia; NH_4OAc = acetato de amônia; NaSMe = metiltiolato de sódio, NBS = N-bromossuccinamida, n-BuLi = n-butil lítio, nm = nanometro, nM = nanomolar, N = Normal, NMP = N-metilpirrolidina, RMN = ressonância nuclear magnética, Pd/C = paladio sobre carbono, $Pd(PPh_3)_4$ = Tetraquis-(trifenil-fosfina)-paládio, pM = picomolar, Pin = pinacolato, PEG = polietileno glicol, PPh_3 ou Ph_3P = trifenil fosfina, RLV = vírus da leucemia Raucher, Ra-Ni = Níquel de Raney, $SOCl_2$ = cloreto de tionila, RT = temperatura ambiente, TEA = trietilamina, THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético, TLC = cromatografia em camada delgada, TMS = trimetilsilila, Tf = trifluorometilsulfonila e TSC = citrato trissódico.

Nota-se aqui que, como usado nesta especificação e nas reivindicações apensas, como formas singulares "a", "um" e "o" incluem a referência no plural a menos que o contexto claramente indique o contrário.

"Alquila" por si ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, uma cadeia linear ou ramificada, radicais hidrocarbonetos alifáticos totalmente saturados com o número de átomos de carbono designados. Por exemplo, "C_{1-8}alquila" refere-se de um radical hidrocarboneto linear ou ramificado, contendo 1 a 8 átomos de carbono que é derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um único átomo de carbono de um alcano pai. A frase "alquila não substituída" refere-se a grupos alquila que não contêm grupos que não radicais de hidrocarbonetos alifáticos totalmente saturados. Assim, a frase inclui grupos de cadeia alquila linear tais como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila e similares. A frase também inclui isômeros de

cadeia ramificada de grupos alquila de cadeia linear tais como isopropila, t-butila, isobutila, sec-butila, e similares. Grupos alquila representativos incluem grupos alquila de cadeia linear e ramificada com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 átomos de carbono. Grupos alquila representativos adicionais incluem grupos alquila de cadeia linear e ramificada com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono.

"Alquenila" por si ou como parte de outro substituinte se refere a uma cadeia linear ou ramificada, que pode ser mono ou poli-insaturada, tendo o número de átomos de carbono designado. Por exemplo, "C_2–C_8 alquenila" significa um radical alquenila tendo de 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos que é derivado através da remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um único átomo de carbono de um alcano pai. Exemplos incluem, mas não estão limitados ao vinila, 2-propenila, isto é, –CH=C(H)(CH_3), –CH=C(CH_3)$_2$, –C(CH_3)=C(H)$_2$, –C(CH_3)=C(H)(CH_3), -C(CH_2CH_3)=CH_2, butadienila por exemplo 2-(butadienila), pentadienila por exemplo, 2,4-pentadienila e 3-(1,4-pentadienila), e hexadienila, entre outros, e homólogos superiores e estereoisômeros dos mesmos. Um grupo alquenila "substituído" inclui grupos alquenila em que um não-carbono ou um átomo não hidrogênio é ligado a um carbono duplamente ligado a outro carbono e aqueles em que um dos não-carbono ou átomos não hidrogênio é ligado a um carbono não envolvido em uma ligação dupla para outro carbono. Cada local de insaturação pode ser ou configuração cis ou trans sobre a(s) ligação(ões) dupla(s).

O termo "alquinila", por si ou como parte de outro substituinte, significa um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, que pode ser mono ou poli-insaturado, tendo o número de átomos de carbono designado. Por exemplo, "C_2–C_8 alquinila" significa um radical alquinila tendo de 2 a 8 átomos de carbono que é derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um único átomo de carbono de um alcano de origem. "Alquinila insubstituída" refere-se a grupos de cadeia linear e ramificada, tais como os descritos em relação aos grupos alquil não substituídos como definido acima, exceto que existe pelo menos uma ligação tripla entre dois átomos de carbono. Exemplos incluem, mas não estão limitados a etinila, por

exemplo, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H_2)C\equiv C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$, e $-C(H)_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ entre outros, e homólogos superiores e isômeros dos mesmos. Um grupo alquinil "substituído" inclui grupos alquinila em que um não-carbono ou um átomo de não hidrogênio é ligado a um carbono triplamente ligado a um outro carbono e aqueles em que um átomo não-carbono ou não hidrogênio é ligado a um carbono que não está envolvido em uma tripla ligação a outro carbono.

"Alquileno" por si ou como parte de outro substituinte, um radical divalente derivado de um alcano, como exemplificado por $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Tipicamente, um grupo alquileno terá a partir de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono que é derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um único átomo de carbono de uma alquila de origem.

"Cicloalquila" ou "carbociclo", por si só ou em combinação com outros termos, representam, salvo indicação em contrário, como versões cíclicas de "alquila", "alquenila" e "alquinila", nas quais todos os átomos do anel são carbono. "Cicloalquila" ou "carbociclo" refere-se a um grupo mono- ou policíclico. Quando usado em conexão com substituintes cicloalquila, o termo "policíclico" refere-se aqui a estruturas cíclicas alquila fundidas e não fundidas. "Cicloalquila" ou "carbociclo" podem formar um anel em ponte ou um anel espiro. O grupo cicloalquila pode ter uma ou mais ligações duplas ou triplas. O termo "cicloalquenila" refere-se a um grupo cicloalquila que tenha pelo menos um local de insaturação alquenila entre os vértices do anel. O termo "cicloalquinila" refere-se a um grupo cicloalquila que tenha pelo menos um local de insaturação alquinila entre os vértices do anel. Quando "cicloalquila" é usado em combinação com "alquila", como em C_{3-8}cicloalquilC_{3-8}alquileno-, a parte cicloalquila pretende ter o número indicado de átomos de carbono (por exemplo, de três a oito átomos de carbono), enquanto que a porção alquileno tem de um a oito átomos de carbono. Substituintes cicloalquila típicos tem de 3 a 8 átomos de anel. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopentila, ciclo-hexila, 1-ciclo-hexenila, 3-ciclo-hexenila, ciclo-heptila, e similares.

"Arila" por si ou como parte de outro substituinte se refere a um

grupo hidrocarboneto poli-insaturado, aromático, contendo de 6 a 14 átomos de carbono, que pode ser um único anel ou múltiplos anéis (até três anéis) que são fundidos ou estão ligados covalentemente. Assim a expressão inclui, mas não está limitado a, grupos como fenila, bifenila, antracenila, naftila por meio de exemplo. Exemplos não limitantes de grupos aril insubstituídos incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila e 4-bifenila. "Grupo arila substituído" inclui, por exemplo, $-CH_2OH$ (um átomo de carbono e um heteroátomo substituindo um átomo de carbono) e $-CH_2SH$. O termo "heteroalquileno" por si ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de heteroalquila, como exemplificado por $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ - e $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$. Para grupos heteroalquileno, heteroátomos também podem ocupar um ou ambos os términos da cadeia (por exemplo, alquilenóxi, alquilenodióxi, alquileneamino, alquilenodiamino, e similares). Ainda mais, para grupos de ligação alquileno e heteroalquileno, nenhuma orientação do grupo de ligação está implícita.

Os termos "heterociclo", "heterociclila" ou "heterocíclicos" referem-se a um grupo não aromático cíclico saturado ou insaturado contendo pelo menos um heteroátomo. Como usado aqui, o termo "heteroátomo" se pretende incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S) e silício (Si). Cada heterociclo pode ser conectado em qualquer de carbono do anel disponível ou heteroátomo. Cada heterociclo pode ter um ou mais anéis. Quando múltiplos anéis estão presentes, eles podem ser fundidos ou ligados covalentemente. Cada heterociclo normalmente contém 1, 2, 3, 4 ou 5, heteroátomos selecionados independentemente. Preferencialmente, estes grupos contêm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono, 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de nitrogênio, 0, 1 ou 2 átomos de enxofre e 0 , 1 ou 2 átomos de oxigênio. Mais preferivelmente, esses grupos têm 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, 0 - 1 átomos de enxofre e 0 - 1 átomos de oxigênio. Exemplos não-limitantes de grupos heterociclos incluem morfolina-3-ona, piperazina-2-ona, piperazina-1-óxido, piridina-2-ona, piperidina, morfolina, piperazina, isoxazolina, pirazolina, imidazolina, pirazol-5-ona, pirrolidina-2,5-diona, imidazolidina-2,4-diona, pirrolidina, tetra-hidroquinolinila, deca-hidroquinolinila, di-

hidrodibenzooxepinil tetra-hidrobenzooxazepinila, e similares.

"Heteroarila" refere-se a um radical aromático cíclico ou policíclico que contêm de um a cinco heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que os átomos de enxofre e nitrogênio são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio (s) são opcionalmente quaternizado(s). Um grupo heteroarila pode ser anexado ao restante da molécula através de um heteroátomo ou através de um átomo de carbono e pode conter 5 a 10 átomos de carbono. Exemplos não-limitantes dos grupos heteroarila incluem 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila e 4-pirimidila. Se não especificamente estabelecido, substituintes para cada uma das arilas acima citadas e sistemas de anéis heteroarila são selecionados a partir do grupo de substituintes aceitáveis aqui descritos. "Heteroarila substituída" refere-se a um grupo heteroarila insubstituído tal como definido acima, na qual um ou mais membros do anel é ligado a um átomo de não hidrogênio tal como descrito acima em relação aos grupos alquila substituídos e grupos arila substituídos. Substituintes representativos incluem grupos alquila de cadeia linear e ramificada $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$,$-N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$ e halogênio.

"Heteroarila bicíclica" refere-se a radicais bicíclicos aromáticos que contêm de um a cinco heteroátomos selecionados de N, O e S, onde os átomos de enxofre e nitrogênio são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizados. Um grupo heteroarila bicíclico pode ser anexado ao restante da molécula através de um heteroátomo ou através de um átomo de carbono e pode conter 5 a 10 átomos de carbono. Exemplos não-limitantes de grupos heteroarila bicíclicos incluem 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, benzopirazolila, 5-indolila, azaindol, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 3-quinolila e

6-quinolila. Se não especificamente estabelecido, substituintes para cada uma das arilas citadas acima e sistemas de anéis heteroarila são selecionados a partir do grupo de substituintes aceitáveis aqui descritos.

Em cada uma das modalidades acima a designação de um número de átomos, por exemplo, "C_{1-8}" deve incluir todas como modalidades possíveis que tem um número menor de átomos. Exemplos não limitantes incluem C_{1-7}, C_{2-8}, C_{2-7}, C_{3-8}, C_{3-7} e similares.

Cada um dos termos aqui no presente (por exemplo, "alquila", "heteroalquila", "arila" e "heteroarila"), deve incluir como formas tanto "insubstituído" e, opcionalmente, "substituído" do radical indicado, salvo de outro modo indicado. Tipicamente, cada radical é substituído com 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, exceto quando indicado ao contrário. Exemplos de substituintes para cada tipo de radical são fornecidos abaixo.

"Substituído" refere-se a um grupo como aqui definido em que uma ou mais ligações a um carbono ou hidrogênio são substituídas por uma ligação a não hidrogênio e átomo não-carbono "substituintes", tais como, mas não limitados a, um átomo de halogênio como F, Cl, Br e I; um átomo de oxigênio em grupos tais como grupos hidroxila, grupos alcóxi, grupos ariloxi e aciloxi; um átomo de enxofre em grupos como grupos tiol, grupos alquila e sulfetos de arila, grupos sulfona, grupos sulfonila e grupos sulfóxido, um átomo de nitrogênio em grupos tais como amino, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, alcoxiamino, hidroxiamino, acilamino, sulfonilamino, N-óxidos, imidas, e enaminas; e outros heteroátomos em vários outros grupos. "Substituintes" incluem também os grupos em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio é substituída por uma ligação de ordem superior (por exemplo, uma ligação dupla ou tripla) a um heteroátomo tal como oxigênio em oxo, acila, amido, alcoxicarbonila, aminocarbonila, carboxila, e grupos éster; nitrogênio em grupos como iminas, oximas, hidrazonas e nitrilas. "Substituintes" incluem ainda os grupos em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio é substituída por uma ligação a uma cicloalquila, heterociclila, arila e grupos heteroarila. "Substituintes" representativos incluem, entre outros, grupos em que

uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio é / são substituídos por uma ou mais ligações a grupo flúor, cloro ou bromo. Outro "substituinte" representativo é o grupo trifluorometila e outros grupos que contêm o grupo trifluorometila. Outros "substituintes" representativos incluem aqueles em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogênio ou de carbono é substituído por uma ligação a um átomo de oxigênio de tal forma que o grupo alquila substituído contém uma hidroxila, alcóxi, ou grupo arilóxi. Outros "substituintes" representativos incluem grupos alquila que têm uma amina ou uma alquilamina substituída ou insubstituída, dialquilamina, arilamina, (alquil) (aril) amina, diarilamina, heterociclilamina, diheterociclilamina, (alquil) (heterociclil)amina, ou grupo (aril) (heterociclil)amina . Ainda outros "substituintes" representativos incluem aqueles em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio é substituída por uma ligação a um alquila, cicloalquila, heteroarila, arila, ou grupo heterociclila.

Os grupos aqui definidos podem incluir prefixos e / ou sufixos que são comumente usados na técnica para criação de grupos substituintes bem reconhecidos. Como exemplo, "alquilamino" refere-se a um grupo da fórmula $-NR^aR^b$. Salvo disposição em contrário, para os seguintes grupos contendo R^a, R^b, R^c, R^d e R^e: R^a, e R^b são cada independentemente selecionados dentre H, alquila, alcóxi, tioalcóxi, cicloalquila, heteroarila, arila ou heterociclila ou, opcionalmente, reunem-se com o átomo a que estão ligados para formar um grupo cíclico. Quando R^a e R^b são conectados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel de 5, 6 ou 7 membros. Por exemplo, $-NR^aR^b$ deve incluir 1-pirrolidinila e 4-morfolinila.

R^c, R^d, R^e e R^f são cada independentemente selecionados de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila ou alquilenoarila como aqui definido.

Tipicamente, um radical particular terá 0, 1, 2 ou 3 substituintes, com os grupos com dois ou menos substituintes sendo preferidos na presente invenção. Mais preferivelmente, um radical insubstituído ou será monossubstituído. Mais preferivelmente, um radical será insubstituído.

"Substituintes" para os radicais alquila e heteroalquila (assim como os grupos referidos como alquileno, alquenila, heteroalquileno, heteroalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila) pode ser uma variedade de grupos selecionados de: $-OR^a$, =O, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, halogen, $-SiR^aR^b$ R^c, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^a-C(O)NR^bR^c$, $-NR^a-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bCO_2$ R^a, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^aC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^a$, $-S(O)$ R^a, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^bSO_2R$, -CN e $-NO_2$, em número que varia de zero a três, com os grupos com zero, um ou dois substituintes sendo particularmente preferidos.

Em algumas modalidades, "substituinte" para os radicais alquila e heteroalquila são selecionados a partir de: $-OR^a$, =O, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, halogen, $-SiR^aR^bR^c$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bCO_2R^a$, $-NR^a-SO_2NR^bR^c$, $-S(O)$ R^a, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^cSO_2R$, -CN e $-NO_2$, onde R^a e R^b são como definido acima. Em algumas modalidades, substituentes são selecionados de: $-OR^a$, =O, $-NR^aR^b$, halogênio, $-OC(O)$ R^a, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bCO_2R^a$, $-NR^a-SO_2NR^bR^c$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, -NR"SO_2R, -CN e $-NO_2$.

Exemplos de alquila substituida são: $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)_2$, $-CH_2C(=CH_2)CH_2NH_2$, $-CH_2C(=O)CH_2NH_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2OCH_2NH_2$, $-CO_2H$. Exemplos de substituentes de alquila substituída são: CH_2OH, –OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, –CN, $-NO_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$,$-N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, e halo.

Da mesma forma, "substituentes" para os grupos arila e heteroarila são variados e são selecionados de: -halogênio, $-OR^a$, $-OC(O)$ R^a, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-R^a$, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)$ R^a, $-OC(O)NR^aR^b$, -

$NR^bC(O)$ R^a, $-NR^bC(O)_2R^a$, $-NR^a-C(O)NR^bR^c$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^aC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^a$, $-S(O)$ R^a, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, perfluoroC_{1-8}alcóxi, e perfluoroC_{1-8}alquila, num número que varia de zero até o número total de valências abertas no sistema de anéis aromáticos , e onde R^a, R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6}alquila e heteroalquila, arila insubstituida e heteroarila, (arila insubstituida)-C_{1-8}alquila, (arila insubstituida)óxi-C_{1-8}alquila.

Dois dos "substituintes" em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituído com um substituinte da fórmula -T-C(O)-(CH_2)q-U-, em que T e U são independentemente -NH-, -O-, $-CH_2-$ ou uma ligação simples, e q é 0, 1 ou 2. Alternativamente, dois dos substituintes nos átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula -A-$(CH_2)_r$-B-, em que A e B são independentemente $-CH_2-$, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^a-$ ou uma ligação simples, e r é 1, 2 ou 3. Uma das ligações simples do novo anel assim formado pode ser opcionalmente substituída com uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes nos átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, onde s e t são números inteiros independentemente a partir de 0 a 3, e X é -O-, $-NR^a-$, -S- , -S(O)-, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR^a-$. O substituinte R^a em $-NR^a-$ e $-S(O)_2NR^a-$ é selecionado a partir de hidrogênio ou C_{1-6}alquila insubstituída. Caso contrário, R' é como definido acima.

A menos que indicado de outra forma, como nomenclaturas de substituintes que não estão explicitamente definidas aqui são atingidas por nomeação da porção terminal da funcionalidade seguido pela funcionalidade adjacente na direção do ponto de fixação. Por Exemplo, o substituinte "arilalquiloxycarbonila" refere-se ao grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

O termo "acila" refere-se ao grupo $-C(=O)R^c$ onde R^c é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila ou heterociclila. Acila inclui o grupo "acetila" $-C(=O)CH_3$.

"Acilamino-" refere-se ao grupo $-NR^aC(=O)R^c$ onde R^c is alquila,

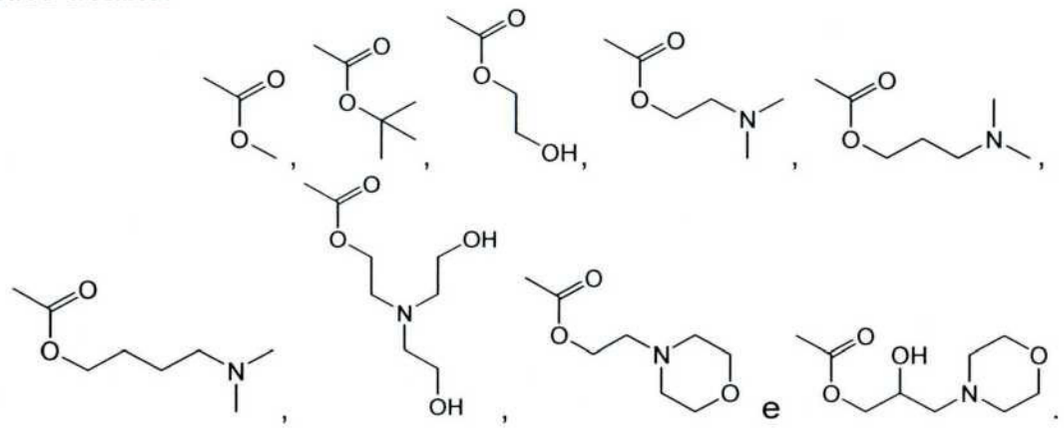
alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila ou heterociclila.

"Aciloxi" refere-se a $-OC(=O)-R^c$ onde R^c is alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila ou heterociclila.

"Alcóxi" refere-se a $-OR^d$ em que R^d é alquila como aqui definido. Exemplos representativos de grupos alcoxi incluem metóxi, etóxi, *t*-butóxi, trifluorometóxi, e similares.

"Alcoxiamino" refere-se ao grupo $-NHOR^d$ onde R^d é alquila.

"Alcoxicarbonila" refere-se a $-C(=O)OR^d$ em que R^d é alquila. Grupos alcoxicarbonila representativos incluem, por exemplo, aqueles mostrados abaixo.



Esses grupos alcoxicarbonila podem ser adicionalmente substituídos como será aparentes para aqueles com habilidade na técnica da química orgânica e medicinal em conjunção com a descrição aqui no presente.

"Alcoxicarbonilamino" refere-se a $-NR^aC(=O)OR^d$ em que R^d é alquila.

"Alcoxissulfonilamino" refere-se ao grupo $-NR^aS(=O)_2-OR^d$ onde R^d é alquila.

"Alquilcarbonila" refere-se ao grupo $-C(=O)R^c$ onde R^c é alquila.

"Alquilcarbonilóxi" refere-se a $-OC(=O)-R^c$ where R^c é alquila.

"Alquilcarbonilamino" refere-se a $-NR^aC(=O)R^c$ em que R^c é alquila. Grupos alquilcarbonilamino representativos incluem, por exemplo, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(=O)CH_2N(CH_3)_2$, ou $-NHC(=O)(CH_2)_3OH$.

"Alquilsulfanila", "alquiltio", ou "tioalcóxi" referem-se ao grupo S-

R^d.onde R^d é alquila.

"Alquilsulfonila" refere-se a $-S(=O)_2R^e$ onde R^e é alquila. Grupos alquilsulfonila empregados em compostos da presente invenção são tipicamente grupos C_{1-6}alquilsulfonila.

"Alquilsulfonilamino" refere-se a $-NR^aS(=O)_2-R^e$ em que R^e é alquila.

"Alquinilóxi" refere-se ao grupo -O-alquinila, em que alquinila é como definida aqui. Alquinilóxi inclui, a título de exemplo, etinilóxi, propinilóxi, e similares.

"Amidino" refere-se ao grupo $-C(=NR^a)NR^bR^c$, em que R^b e R^c são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, heterocíclicos, e onde R^b e R^c são opcionalmente combinados com o nitrogênio a elas ligados para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído. R^a é selecionado do grupo composto de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, heterocíclico, heterocíclico substituído, nitro, nitroso, hidróxi, alcóxi, ciano, -N=N-N-alquila, $-N(alquil)SO_2$-alquila, - -N=N=N-alquila, acila e $-SO_2$-alquila.

"Amino" refere-se a um radical monovalente $-NR^aR^b$ ou $-NR^a-$ ou divalente. O termo "alquilamino" refere-se ao grupo $-NR^aR^b$ onde R^a é alquila e R^b é H ou alquila. O termo "arilamino" refere-se ao grupo $-NR^aR^b$ onde pelo menos um R^a ou R^b é arila. O termo "(alquil)(aril)amino" refere-se ao grupo $-NR^aR^b$ onde R^a é alquila e R^b é arila. Além disso, para os grupos dialquilamino, como porções alquila podem ser iguais ou diferentes e também podem ser combinadas para formar um anel de 3 - 7 membros com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado. Consequentemente, um grupo representado como $-NR^aR^b$ significa a inclusão de piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, azetidinila e similares.

"Aminocarbonila" ou "aminoacila" refere-se à amida $-C(=O)-NR^aR^b$. O termo "alquilaminocarbonila" refere-se aqui ao grupo $-C(=O)-NR^aR^b$ onde R^a é alquila e R^b é H ou alquila. O termo "arilaminocarbonila"

refere-se aqui ao grupo $-C(=O)-NR^aR^b$ onde R^a ou R^b é arila. Grupos aminocarbonila representativos incluem, por exemplo, os indicados abaixo. Estes grupos aminocarbonila podem ser ainda substituídos, como será evidente para aqueles com habilidade na técnica da química orgânica e medicinal em conjunção com a descrição aqui do presente.

"Aminocarbonilamino" refere-se ao grupo $-NR^aC(O)NR^aR^b$, em que R^a é hidrogênio ou alquila e R^a e R^b são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, heterocíclicos, e onde R^a e R^b são, opcionalmente, combinados com o nitrogênio a elas ligado para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído.

"Aminossulfonila" refere-se a $-S(O)_2NR^aR^b$ onde R é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído e onde R^a e R^b são, opcionalmente, combinados com o nitrogênio a elas ligados para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído e alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclicos e heterocíclicos substituídos são como aqui definidos.

"Aminossulfonilóxi" refere-se ao grupo $-O-SO_2NR^aR^b$, em que R^a e R^b são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila e heterocíclicos; R^a e R^b são, opcionalmente, combinados com o nitrogênio a eles ligado para formar um heterocíclico ou grupo heterocíclico substituído.

"Aminossulfonilamino" refere-se ao grupo $-NR^a-SO_2NR^bR^c$, em que R^a é hidrogênio ou alquila e R^b e R^c são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, al-

quenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, e heterocíclico substituído e onde R^b e R^c são, opcionalmente, combinados com o nitrogênio a eles vinculados para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e onde alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclicos e heterocíclicos substituídos são como aqui definidos.

"Aminotiocarbonila" refere-se ao grupo $-C(S)NR^aR^b$,em que R^a e R^b independentemente são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíco, e heterocíclico substituído e onde R^a e R^b são opcionalmente unidos junto com o nitrogênio ligado aos mesmos para formar um heterocíclico ou grupo heterocíclico substituído, e em que alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, e heterocíclico substituído são como definidos aqui a seguir.

"Aminotiocarbonilamino" refere-se ao grupo $-NR^aC(S)NR^aR^b$, em que R^a é hidrogênio ou alquila e R^b e R^c são opcionalmente unidos junto com o nitrogênio ligado aos mesmos para formar um heterocíclico ou grupo heterocíclico substituído.

"Arilcarbonila" refere-se ao grupo $-C(=O)R^c$ onde R^c é arila.

"Arilcarbonilamino" refere-se a $-NR^aC(=O)R^c$ em que R^c é arila.

"Arilcarbonilóxi" refere-se a $-OC(=O)-R^c$ onde R^c é arila.

"Arilóxi" refere-se a $-OR^d$ onde R^d é arila. Exemplos representativos de grupos arilóxi incluem fenóxi, naftóxi, e os similares.

"Ariloxicarbonila" refere-se a $-C(=O)OR^d$ em que R^d é arila.

"Ariloxicarbonilamino" refere-se a $-NR^aC(=O)OR^d$ em que R^d é arila.

"Arilsulfanila", "ariltio", ou "tioarilóxi" refere-se ao grupo $S-R^d$ onde R^d é arila.

"Arilsulfonila" refere-se a $-S(=O)_2R^e$ onde R^e é arila.

"Arilsulfonilamino" refere-se a $-NR^aS(=O)2-R^e$ em que R^e é arila.

"Ariltio" refere-se ao grupo-S-arila, em que arila é como definido aqui a seguir. Em outras modalidades, enxofre pode ser oxidado em -S(O)- ou –porções de SO_2-. O sulfóxido pode existir como um ou mais estereoisômeros.

"Azido" refere-se a $-N_3$.

"Ligação" quando usado um elemento em um grupo Markush significa que o grupo correspondente não existe, e os grupos de ambos os lados são diretamente ligados.

"Carbonila" refere-se ao grupo divalente –C(=O)–.

"Carbóxi" ou "carboxila" refere-se ao grupo $-CO_2H$.

"Carboxil éster" ou "carbóxi éster" refere-se aos grupos -C(=O)ORc.

"(Carboxil éster)amino" refere-se aos grupos $-NR^a-C(O)OR^c$, onde R^a é alquila ou hidrogênio.

"(Carboxil éster)óxi" ou "Carbonato éster" refere-se aos grupos $-O-C(=O)OR^c$.

"Ciano" refere-se a –CN.

"Cicloalcóxi" refere-se a $-OR^d$ onde R^d é cicloalquila.

"Cicloalcoxicarbonila" refere-se a $-C(=O)OR^d$ em que R^d é cicloalquila.

"Cicloalcoxicarbonilamino" refere-se a $-NR^aC(=O)OR^d$ em que R^d é cicloalquila.

"Cicloalquilalquileno" refere-se a um radical $-R^xR^i$ em que R^x é um grupo alquileno e R^y é um grupo cicloalquila como definido aqui a seguir, por exemplo, ciclopropilmetila, ciclo-hexenilpropila, 3-ciclo-hexil-2-metilpropila, e os similares.

"Cicloalquilcarbonila" refere-se ao grupo $-C(=O)R^c$ onde R^c é cicloalquila.

"Cicloalquilcarbonilamino" refere-se a $-NRaC(=O)R^c$ em que R^c é cicloalquila.

"Cicloalquilcarbonilóxi" refere-se a $-OC(=O)-R^c$ onde R^c é cicloalquila.

"Cicloalquilsulfonilamino" refere-se a $-NR^aS(=O)_2-R^e$ em que R^e é cicloalquila.

"Cicloalquiltio" refere-se a -S-cicloalquila. Em outras modalidades, enxofre pode ser oxidado em -S(O)- ou porções de $-SO_2-$. O sulfóxido pode existir como um ou mais estereoisômeros.

"Cicloalquenilóxi" refere-se a -O-cicloalquenila.

"Cicloalqueniltio" refere-se a -S-cicloalquenila. Em outras modalidades, enxofre pode ser oxidado em porções de sulfinila ou sulfonila. O sulfóxido pode existir como um ou mais estereoisômeros.

"Éster" refere-se a $-C(=O)OR^d$ em que R^d é alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila.

"Guanidino" refere-se ao grupo $-NHC(=NH)NH_2$.

"Halo" ou "halogênio" por eles mesmos ou como parte de outro substituinte, significam, a menos que de outro modo estabelecido, um átomo de flúor, cloro, bromo, ou iodo. Adicionalmente, termos tais como "haloalquila", são destinados a incluir alquila na qual um ou mais hidrogênio são substituídos com átomos de halogênio os quais podem ser os mesmos ou diferentes, em um número variando de um até o número máximo de halogênios permitidos por exemplo para alquila, (2m'+1), onde m' é o número total de átomos de carbono no grupo alquila. Por exemplo, o termo "haloC_{1-8}alquila" é destinado a incluirtrifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, e os similares. O termo "perhaloalquila" significa, a menos que de outro modo estabelecido, alquila substituída com (2m'+1) átomos de halogênio, onde m' é o número total de átomos de carbono no grupo alquila. Por exemplo, o termo "perhaloC_{1-8}alquila" é destinado a incluir trifluorometila, pentacloroetila, 1,1,1-triflúor-2-bromo-2-cloroetila, e os similares. Adicional-

mente, o termo "haloalcoxi" refere-se um radical alcóxi substituído com um ou mais átomos de halogênio.

"Heteroalquila" significa um radical alquila como definido aqui a seguir com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados dentre ciano, $-OR^w$, $-NR^xR^y$, e $-S(O)_nR^z$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), com o entendimento que o ponto de fixação do radical heteroalquila é através de um átomo de carbono do radical heteroalquila. R^w é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila, araalquila, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, carboxamido, ou mono- ou dialquilcarbamoíla. R^x é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila ou araalquila. R^y é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila, araalquila, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, carboxamido, mono- ou dialquilcarbamoíla ou alquilsulfonila. Rz é hidrogênio (contanto que n seja 0), alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila, araalquila, amino, mono-alquilamino, dialquilamino, ou hidroxialquila. Exemplos representativos incluem, por exemplo, 2-hidroxietila, 2,3-dihidroxipropila, 2-metoxietila, benziloximetila, 2-cianoetila, e 2-metilsulfoniletila. Para cada um dos acima, R^w, R^x ,R^y, e R^z podem ser ainda substituídos por amino, flúor, alquilamino, dialquilamino, OH ou alcóxi. Adicionalmente, o prefixo que indica o número de átomos de carbono (por exemplo, C_1-C_{10}) refere-se ao número total de átomos de carbono na porção do grupo heteroalquila excluindo porções de ciano, $-OR^w$, $-NR^xR^y$, ou $-S(O)nR^z$.

"Heteroarilcarbonila" refere-se ao grupo–$C(=O)R^c$ onde R^c é heteroarila.

"Heteroarilcarbonilamino" refere-se a –$NR^aC(=O)R^c$ em que R^c é heteroarila.

"Heteroarilcarbonilóxi" refere-se a –$OC(=O)–R^c$ onde R^c é heteroarila.

"Heteroarilóxi" refere-se a –OR^d onde R^d é heteroarila.

"Heteroariloxicarbonila" refere-se a –$C(=O)OR^d$ em que R^d é heteroarila.

"Heteroariloxicarbonilamino" refere-se a –$NR^aC(=O)OR^d$ em que R^d é heteroarila.

"Heteroarilsulfonillamino" refere-se a $-NR^aS(=O)2-R^e$ em que R^e é heteroarila.

"Heteroariltio" refere-se ao grupo -S-heteroarila. Em outras modalidades, enxofre pode ser oxidado em porções -S(O)- ou $-SO_2-$ moieties. O sulfóxido pode existir como um ou mais estereoisômeros.

"Heterociclilalquila" ou "Ciclo-heteroalquil-alquila" significa um radical $-R^xR^y$ onde R^x é um grupo alquileno e R^y é um grupo heterociclila como definido aqui a seguir, por exemplo, tetra-hidropiran-2-ilmetila, 4-(4-fenil substituído)piperazin-1-ilmetila, 3-piperidiniletila, e os similares.

"Heterocicloxicarbonilamino" refere-se ao –NRaC(=O)ORd em que Rd é heterociclila.

"Heterociclilcarbonila" refere-se ao –C(=O)Rc onde Rc é heterociclila.

"Heterociclilcarbonilamino" refere-se a –NRaC(=O)Rcem queRc is heterociclila.

"Heterociclilcarbonilóxi" refere-se a –OC(=O)–Rc onde Rc é heterociclila.

"Heterociclilóxi" refere-se a –ORd onde Rd é heterociclila.

"Heterocicliloxicarbonila" refere-se a $-C(=O)OR^d$ em que R^d é heterociclila.

"Heterociclilsulfonila" refere-se a $-S(=O)_2R^e$ onde R^e is heterociclila.

"Heterociclilsulfonillamino" refere-se a $-NR^aS(=O)_2-R^e$ em que R^e é heterociclila.

"Heterocicliltio" refere-se ao grupo-S-heterocicila. Em outras modalidades, enxofre pode ser oxidado em porções de -S(O)- ou $-SO_2-$. O sulfóxido pode existir como um ou mais estereoisômeros.

"Hidróxi" ou "hidroxila" refere-se ao grupo –OH.

"Hidroxiamino" refere-se ao grupo –NHOH.

"Nitro" refere-se a $-NO_2$.

"Nitroso" refere-se ao grupo--NO.

Os termos "opcional" ou "opcionalmente" como usados ao longo

do relatório descritivo significam que o evento ou circunstância subsequentemente descritos podem mas não precisam ocorrer, que a descrição inclui exemplos onde o evento ou circunstância ocorre e exemplos nos quais ele não ocorre. Por exemplo, "grupo heterociclo opcionalmente mono- ou dissubstituído com um grupo alquila significa que a alquila pode, mas não precisa estar presente, e a descrição inclui situações onde o grupo heterociclo é mono- ou dissubstituído com um grupo alquila e situações onde o grupo heterociclo é não substituído com o grupo alquila.

"Opcionalmente substituído" significa um anel que é opcionalmente substituído independentemente com os substituintes. Um local de um grupo que é não substituído pode ser substituído com hidrogênio.

"Oxo" refere-se ao grupo divalente =O.

"Sulfanila" refere-se ao grupo -SR^f onde R^f é como definido aqui a seguir.

"Sulfinila" refere-se ao grupo –S(=O)-R^e onde R^e é como definido aqui a seguir .

"Ácido sulfônico" refere-se ao grupo –$S(O)_2$-OH.

"Sulfonila" refere-se ao grupo –$S(O)_2$-Re onde Re é como definido aqui a seguir.

"Sulfonilamino" refere-se a –$NR^aS(=O)_2$–R^e onde R^a é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila e heterociclila e R^e é como definido aqui a seguir.

"Sulfonilóxi" refere-se ao grupo-OSO_2-R^c.

Compostos que têm a mesma fórmula molecular, mas diferem na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço são denominados "isômeros". Os isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". "Estereoisômero" e "estereoisômeros" referem-se a compostos que existem em diferentes formas estereoisoméricas se eles possuem um ou mais centros assimétricos ou uma ligação dupla com substituição assimétrica e, portanto, podem ser produzidos como estereoisômeros individuais ou

como misturas. Os estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereômeros. Os estereoisômeros que não são imagens de espelho uns dos outros são denominados "diastereômeros" e aqueles que são imagens de espelho não superimpostas umas sobre como outras são denominados "enantiômeros". Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, ele é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta do seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciamento R e S de Cahn e Prelog, ou pela maneira na qual a molécula gira o plano de luz polarizada e designado como dextrorrotatório ou levorotatório (isto é, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir seja como enantiômero individual ou como uma mistura do mesmo. Uma mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada de uma "mistura racêmica". A menos que indicado de outra forma, a descrição é destinada a incluir estereoisômeros individuais assim como misturas. Os métodos para a determinação da estereoquímica e a separação dos estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (vide a discussão no capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4t edition J. March, John Wiley e Sons, New Iork, 1992) diferem na quiralidade de um ou mais estereocentros.

"Tioacila" refere-se aos grupos Ra-C(S)-.

"Tiol" refere-se ao grupo --SH.

"Tautômero" refere-se a formas alternativas de uma molécula que difere na posição de um próton, tal como tautômeros enol-ceto e imina-enamina, ou como formas tautoméricas de grupos heteroarila contendo uma disposição de átomo no anel -N=C(H)-NH-, tal como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, triazóis, e tetrazóis. Um versado na técnica reconheceria que outras disposições de átomo no anel tautomérico são possíveis.

Entende-se que em todos os grupos substituídos definidos acima, os polímeros chegaram pela definição dos substituintes com outros substituintes deles mesmos (por exemplo, arila substituída tendo um grupo arila substituído como um substituinte que é ele mesmo substituído com um grupo arila substituído, que é ainda substituído por um grupo arila substituí-

do, etc.) não são destinados à inclusão aqui a seguir. Em tais casos, um número máximo de substituições é três. Por exemplo, substituições seriais dos grupos alquila substituídos são limitadas a substituir aril-(aril substituído)-arila substituída.

"Grupo de proteção" refere-se a um grupo de átomos que, quando fixados a um grupo funcional reativo em uma molécula, mascaram, reduzem ou previnem a reatividade do grupo funcional. Tipicamente, um grupo de proteção pode ser seletivamente removido como desejado durante o curso de uma síntese. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NI e Harrison et al., Compendium of Sintetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NI. Grupos de proteção amino representativos incluem, mas não são limitados a, grupos formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila ("CBZ"), terc-butoxicarbonila ("Boc"), trimetilsilila ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanossulfonila ("TES"), tritila e tritila substituídos, aliloxicarbonila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila ("FMOC"), nitroveratriloxicarbonila ("NVOC") e os similares. Grupos de proteção hidróxi representativos incluem, mas não são limitados a, aqueles onde o grupo hidróxi é seja acilado ou alquilado tal como éteres de benzila e tritila, assim como éteres de alquila, éteres de tetra-hidropiranila, éteres de trialquilsilila (por exemplo, grupos TMS ou TIPPS) e éteres de alila.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" é destinado a incluir os sais dos compostos ativos os quais são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos aqui a seguir. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, os sais de adição de base podem ser obtidos pelo contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, seja pura ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais derivados de bases inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e os similares. Sais derivados de bases orgânicas farmaceutica-

mente aceitáveis incluem os sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural e os similares, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, proca[ina, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e os similares. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição ácidos podem ser obtidos pelo contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, seja puro ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono- hidrogêniocarbônico, fosfórico, mono-hidrogênio fosfórico, di-hidrogênio fosfórico, sulfúrico, mono-hidrogênio sulfúrico, iodídrico, ou fosforoso e os similares, assim como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos tais como acético propiônico, isobutírico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico, e os similares. Também incluídos são os sais de aminoácidos tais como arginato e os similares, e sais de ácidos orgânicos tais como ácidos glucurônico ou galactunórico e os similares (vide, por exemplo, Berge, S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19, 1977). Certos compostos específicos da presente invenção contêm ambas funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou ácido.

As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas pelo contato do sal com uma base ou ácido e pelo isolamento do composto de origem na maneira convencional. A forma de origem do composto difere das formas de vários sais em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas de outra forma os sais são equivalentes à forma

de origem do composto para os propósitos da presente invenção.

Em adição às formas de sal, a presente invenção provê compostos que são em uma forma de éster de profármaco. "Profármacos" dos compostos descritos aqui a seguir são aqueles compostos que prontamente se submetem a mudanças químicas sob condições fisiológicas para prover os compostos da presente invenção. Adicionalmente, profármacos podem ser convertidos nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou buioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, profármacos podem ser convertidos lentamente nos compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado. Profármacos são frequentemente, mas não necessariamente, farmacologicamente inativos até serem convertidos em um fármaco ativo. Profármacos são tipicamente obtidos pelo mascaramento de um grupo funcional no fármaco que se acredita ser em parte necessário para a atividade com um pró-grupo (definido abaixo) para formar uma pró-porção a qual se submete a uma transformação, tal como clivagem, sob como condições de uso especificadas para liberar o grupo funcional, e consequentemente o fármaco ativo. A clivagem da pró-porção pode proceder espontaneamente, tal como por meio de uma reação de hidrólise, ou ela pode ser catalisada ou induzida por outro agente, tal como por uma enzima, por luz, por ácido ou base, ou por uma mudança de exposição a um parâmetro ambiental ou físico, tal como uma mudança de temperatura. O agente pode ser endógeno às condições de uso, tal como uma enzima presente nas células às quais o profármaco é administrado ou como condições ácidas do estômago, ou ela pode ser suprida exogenamente.

"Pró-grupo" refere-se a um tipo de grupo de proteção que, quando usado para mascarar um grupo funcional com um fármaco ativo para formar uma pró-porção, converte o fármaco em um profármaco. Pró-grupos são tipicamente fixados ao grupo funcional do fármaco por meio de ligações que são cliváveis sob condições de uso específicas. Portanto, um pró-grupo é aquela porção de uma pró-porção que cliva o grupo funcional para liberar o grupo funcional sob condições de uso específicas. Como um exemplo espe-

cífico, uma pró-porção de amida da fórmula -NH-C(O)CH_3 compreende o pró-grupo -C(O)CH_3.

Uma ampla variedade de pró-grupos, assim como como pró-porções resultantes, adequados para mascarar grupos funcionais adequados nos compostos inibitórios seletivos de sik e/ou JAK ativos para render os profármacos é bem conhecida na técnica. Por exemplo, um grupo funcional hidroxila pode ser mascarado como um sulfonato, éster (tal como acetato ou maleato) ou pró-porção de carbonato, os quais podem ser hidrolisados *in vivo* para prover o grupo hidroxila. Um grupo funcional amino pode ser mascarado como uma pró-porção de amida, carbamato, imina, ureia, fosfenila, fosforila ou sulfenila, o qual pode ser hidrolisado *in vivo* para prover um grupo amino. Um grupo carboxilapode ser mascarado como uma pró-porção de éster (incluindo metila, etila, pivaloiloximetila, silil ésters e tioésteres), amida ou hidrazida, a qual pode ser hidrolisada *in vivo* para prover o grupo carboxila. A invenção inclui aqueles ésteres e grupos acila conhecidos na técnica por modificar como características de solubilidade ou hidrólise para uso como formulações de liberação sustentada ou de profármaco. Outros exemplos específicos de pró-grupos adequados e suas respectivas pró-porções serão aparentes àqueles versados na técnica.

Certos compostos da presente invenção podem existir nas formas não solvatadas assim como nas formas solvatadas, incluindo como formas hidratadas. "Solvato" refere-se a um complexo formado pela combinação de moléculas de solvente com moléculas ou ions do soluto. O solvente pode ser um composto orgânico, um composto inorgânico, ou uma mistura de ambos. Alguns exemplos de solventes incluem, mas não são limitados a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido, e água. Em geral, como formas solvatadas são equivalents às formas não solvatadas e são destinadas a serem abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas como formas físicas são equivalentes para os usos contemplados pela presente invenção e são destinados a estarem dentro do escopo da presente invenção.

Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos, regioisômeros e isômeros individuais (por exemplo, enantiômeros separados) são todos destinados a serem abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Estes isômeros podem ser decompostos ou assimetricamente sintetizados usando métodos convencionais para tornar os isômeros "opticamente puros", isto é, substantialmente livres de outros isômeros. Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto da presente invenção for desejado, pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resutante é separada e o grupo auxiliar clivado para prover os enantiômeros puros desejados. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico, tal como amino, ou um grupo funcional ácido, tal como carboxila, sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base opticamente atrivo apropriado, seguido pela resolução dos diastereômeros assim formados por cristalização fracional ou meios cromatográficos bem conhecidos na técnica, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

Os compostos da presente invenção podem também conter proporções não naturais de isótopos atômicosem um ou mais dps átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiorrotulados com isótopos radioativos tais como, por exemplo, trítio (3H), iodo-125 (125I) ou carbono-14 (14C). Todas como variações isotópicas dos compostos da presente invenção, sejam radioativas ou não, são destinadas a serem abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

O termo "administração" refere-se à administração oral, administração como um supositório, contato tópico, administração intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal ou subcutânea, ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba miniosmótica, a um indivíduo. A administração é por qualquer via, incluindo parenteral e transmucosal (por exemplo, bucal, sublingual, palatal, gengival, nasal, vaginal, retal, ou transdérmica). A administração parenteral inclui, por

exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular, e intracranial. Outros modos de distribuição incluem, mas não são limitados ao uso de formulações lipossômicas, infusão intravenosa, emplastros transdérmicos, etc.

Um "agonista" ou "ativador" refere-se a um agente ou molécula que se liga a um receptor da invenção, estimula, aumenta, abre, ativa, facilita, intensifica a ativação ou atividade enzimática, sensibiliza ou regulam para cima a atividade de um receptor da invenção.

Um "antagonista" ou "inibidor" refere-se a um agente ou molécula que inibe ou se liga a, bloqueia parcial ou totalmente a estimulação ou atividade, diminui, fecha, previne, retarda a ativação ou atividade enzimática, inativa, dessensibiliza, ou regula para baixo a atividade de um receptor da invenção. Como usado aqui a seguir, "antagonista" também inclui um agonista reverso ou inverso.

Como usado aqui a seguir, o termo "condição ou distúrbio responsivo à modulação de sik e/ou JAK" e os termos e frases relacionados referem-se a uma condição ou distúrbio associado à atividade inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal de sik e/ou JAK e pelo menos parcialmente responsivo a ou afetado pela modulação de sik e/ou JAK (por exemplo, o antagonista ou agonista de sik e/ou JAK resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes). A atividade funcional inapropriada de sik e/ou JAK pode surgir como o resultado da expressão de sik e/ou JAK nas células que normalmente não expressam o receptor, da produção mais do que normal de sik e/ou JAK, ou da inativação ou eliminação metabólica mais lenta do que o normal de sik e/ou JAK ou seus metabólitos ativos, da expressão aumentada de sik e/ou JAK ou do grau de ativação intracelular (levando a, por exemplo, distúrbios e condições inflamatórios ou imune-relacionados) ou expressão reduzida de sik e/ou JAK. Uma condição ou distúrbio associado a sik e/ou JAK pode incluir uma "condição ou distúrbio mediado por sik e/ou JAK".

Como usado aqui a seguir, como frases "uma condição ou distúrbio mediado pelo menos em parte pela atividade de sik ou JAK quinase",

e como frases e termos relacionados referem-se a uma condição ou distúrbio caracterizado por atividade inapropriada, por exemplo, maior do que o normal, de sik e/ou JAK. A atividade funcional inapropriada de sik e/ou JAK pode surgir como o resultado da expressão de sik e/ou JAK nas células como quais normalmente não expressam sik e/ou JAK ou expressão aumentada de sik e/ou JAK ou grau de ativação intracelular (levando a, por exemplo, distúrbios e condições inflamatórias e imune-relacionadas). Uma condição ou distúrbio mediado pelo menos em parte por atividade de sik ou JAK quinase pode ser completa ou parcialmente mediado por atividade funcional inapropriada de sik e/ou JAK. No entanto, uma condição ou distúrbio mediado pelo menos em parte por atividade de sik ou JAK é um no qual a modulação de sik e/ou JAK resulta e algum efeito sobre a condição ou distúrbio sobrejacente (por exemplo, um antagonista de sik e/ou JAK resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

O termo "inflamação" como usado aqui a seguir refere-se à infiltração de células sanguíneas brancas (por exemplo, leucócitos, monócitos, etc.) na área sendo tratada para reestenose.

O termo "intervenção" refere-se a uma ação que produz um efeito ou que é destinada a alterar o curso de um processo de doença. Por exemplo, "intervenção vascular" refere-se ao uso de um procedimento intravascular tal como angioplastia ou um stent para abrir um vaso sanguíneo obstruído.

O termo "dispositivo intravascular" refere-se a um dispositivo útil para um procedimento de recanalização vascular para restaurar o fluxo sanguíneo através de um vaso sanguíneo obstruído. Exemplos de dispositivos intravasculares incluem, sem limitação, stents, cateteres de balão, enxertos arteriais/venosos autólogos, enxertos arteriais/venosos prostéticos, cateteres vasculares, e desvios vasculares.

Como usado aqui a seguir, o termo "JAK" refere-se a uma Janus quinase (RefSeq Nº de acesso P- 43408) ou uma variante da mesma que é capaz de mediar a expressão de gene *in vitro* ou *in vivo*. como variantes de JAK incluem como proteínas substancialmente homólogas a JAK nativa, isto

é, proteínas que têm uma ou mais deleções de aminoácido de ocorrência natural ou não natural, inserções ou substituições (por exemplo, derivados de JAK, homólogos e fragmentos). A sequência de aminoácido de variante JAK preferivelmente é pelo menos cerca de 80% idêntica a uma JAK nativa, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% idêntico, e mais preferivelmente pelo menos cerca de 95% idêntico.

O termo "leucócito" refere-se a qualquer uma das várias células sanguíneas que têm um núcleo e citoplasma, separado em uma camada branca fina quando o sangue todo é centrifugado, e ajuda a proteger o corpo da infecção e da doença. Exemplos de leucócitos incluem, sem limitação, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, e monócitos.

O termo "mamífero" inclui, sem limitação, seres humanos, animais domésticos (por exemplo, cachorros ou gatos), animais de fazenda (vacas, cavalos, ou porcos), macacos, coelhos, camundongos, e animais de laboratório.

Os termos "modular", "modulação" e os similares referem-se à capacidade de um composto de aumentar ou diminuir a função e/ou expressão de sik e/ou JAK, onde tal função pode incluir a atividade regulatória da transcrição e/ou a ligação da proteína. A modulação pode ocorrer *in vitro* ou *in vivo*. A modulação, como descrito aqui a seguir, inclui a inibição, o antagonismo, o antagonismo parcial, a ativação, o agonismo ou o agonismo parcial de uma função ou característica associada a sik e/ou JAK, seja direta ou indiretamente, e/ou a regulação para cima ou regulação para baixo da expressão de sik e/ou JAK, seja direta ou indiretamente. Em uma modalidade preferida, a modulação é direta. Os inibidores ou antagonistas são compostos que, por exemplo, se ligam a, bloqueiam parcial ou totalmente a estimulação ou atividade, diminuem, previnem, inibem, retardam a atividade, inativam, dessensibilizam, ou regulam para baixo a transdução do sinal. Ativadores ou agonistas são compostos que, por exemplo, se ligam a, estimulam, aumentam, abrem, ativam, facilitam, intensificam a ativação, ativam, sensibilizam ou regulam para cima uma transdução do sinal. A capacidade de um composto de inibir a função de sik e/ou JAK pode ser demonstrada em um

ensaio bioquímico, por exemplo, ensaio de ligação, ou um ensaio baseado em célula, por exemplo, um ensaio de transfecção transiente.

"Moduladores" de atividade são usados para se referir a "ligantes", "antagonistas" e "agonistas" identificados usando ensaios *in vitro* e *in vivo* quanto à atividade e seus homólgos e miméticos. Os moduladores incluem os ligantes sintéticos e os de ocorrência natural, antagonistas, agonistas, moléculas e os similares. Os ensaios para identificar os antagonistas e agonistas incluem, por exemplo, a aplicação de compostos moduladores putativos nas células, na presença ou ausência de um receptor da invenção e a seguir determinação dos efeitos funcionais sobre a atividade de um receptor da invenção. como amostras ou ensaios compreendendo um receptor da invenção que é tratado com um ativador potencial, inibidor ou modulador são comparados às amostras de controle sem o inibidor, ativador ou modulador para examinar a extensão do efeito. como amostras de controle (não tratada com moduladores) são designadas como um valor de atividade relativa de 100%. A inibição é alcançada quando o valor da atividade de um receptor da invenção relativo ao controle for de cerca de 80%, opcionalmente 50% ou 25-1%. A ativação é alcançada quando o valor de atividade de um receptor da invenção relativo ao controle é de 110%, opcionalmente 150%, opcionalmente 200-500%, ou 1000-3000% maior.

"Paciente" refere-se aos animais humanos e não humanos, especialmente os mamíferos. Exemplos de pacientes incluem, mas não são limitados a, seres humanos, vacas, cachorros, gatos, cabras, ovelhas, porcos e coelhos.

Se aproximando das composições da invenção, o termo "veículo ou excipiente e farmaceuticamente aceitável" significa um veículo ou excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outra forma indesejável, e inclui um veículo ou excipiente que é aceitável para o uso veterinário assim como o uso farmacêutico humano. Um "veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável" como usado no relatório descritivo e reivindicações inclui ambos um e mais do que um tal veículo ou excipiente.

Os termos "quantidade farmaceuticamente aceitável", "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "dose terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade composto em questão que irá elicitar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico doutor ou outro clínico. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui aquela quantidade de um composto que, quando administrado, é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou aliviar até certo grau, um ou mais dos sintomas da condição ou distúrbio sendo tratado. A quantidade terapeuticamente eficaz irá variar dependendo do composto, do distúrbio ou condição e de sua gravidade e da idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado.

O termo "plaqueta" refere-se a uma célula minuta, não nucleada, não similar encontrada no plasma sanguíneo de mamíferos que funciona para promover a coagulação sanguínea.

Os termos "prevenir", "prevenindo", "prevenção" e como variações gramaticais dos mesmos como usado aqui a seguir, referem-se a um método de retardar ou evitar parcial ou completamente o início ou a recorrência de um distúrbio ou condição e/ou um ou mais dos seus sintomas auxiliares ou evitar que um indivíduo venha a adquirir ou readquirir um distúrbio ou condição ou reduzir o risco de um indivíduo adquirir ou readquirir um distúrbio ou condição ou um ou mais de seus sintomas auxiliares.

O termo "recanalização" refere-se ao processo de restaurar o fluxo para ou reunir um canal interrompido do corpo, tal como um vaso sanguíneo.

O termo "reestenose" refere-se a um reestreitamento ou bloqueio de uma artéria no mesmo local onde o tratamento, tal como uma angioplastia ou um procedimento de stent, tem sido realizado.

A frase "seletivamente" ou "especificamente" quando se referindo à ligação a um receptor, refere-se a uma reação de ligação que é determinante da presença do receptor, frequentemente em uma população heterogênea de receptores e outros produtos biológicos. Portanto, sob condições designadas, os compostos se ligam a um receptor particular pelo menos du-

as vezes o anterior e mais tipicamente mais do que 10 a 100 vezes o anterior. A ligação específica de um composto sob tais condições exige um composto que seja selecionado quanto a sua especificidade em relação a um receptor particular. Por exemplo, moléculas orgânicas pequenas podem ser triadas para obter apenas aqueles compostos que se ligam especificamente ou seletivamente a um receptor selecionado e não com outros receptores ou proteínas. Uma variedade de formiatos de ensaio pode ser usada para selecionar os compostos que são seletivos para um receptor particular. Por exemplo, ensaios de triagem de alto rendimento são usados rotineiramente para selecionar os compostos que são seçletivos para um receptor em particular.

Como usado aqui a seguir, o termo "anemia de células falciformes" refere-se a um distúrbio das células sanguíneas vermelhas herdadas nas quais ambos alelos de hemoglobina codificam a proteção da hemoglobina falciforme (S), isto é, o genótipo S/S. A presença de hemoglobina anormal resulta na produção de células com formiatos não usuais, como quais não sobrevivem a duração de tempo usual na circulação sanguínea. Assim, a anemia resulta. "Anemia" refere-se a uma redução no número de células sanguíneas vermelhas e/ou hemoglobina no sangue.

O termo "Doença de células falciformes" refere-se a um distúrbio herdado das células sanguíneas vermelhas nas quais um alelo de hemoglobina codifica a proteína de hemoglobina falciforme (S), e o outro alelo codifica uma outra proteína de hemoglobina não usual, tal como hemoglobina (S), (C), (D), (E), e (βTal). Exemplos de genótipos de doença de células falciformes incluem, sem limitação, os genótipos de S/S, S/C, S/D, S/E, e S/βTal. Os tipos mais comuns de doença de células falciformes incluem anemia de células falciformes, doença de hemoglobina C falciforme, talassemia beta-plus falciforme, e talassemia beta-zero falciforme.

O "indivíduo" é definido aqui a seguir como incluindo animais tais como mamíferos, incluindo, mas não limitados a, primatas (por exemplo, seres humanos), vacas, cabras, ovelhas, cavalos, cachorros, gatos, coelhos, ratos, camundongos e os similares. Nas modalidades preferidas, o indivíduo

é m ser humano.

Como usado aqui a seguir, o termo "sik" refere-se a uma tirosina quinase do baço (RefSeq № de acesso P-043405) ou uma variante da mesma quea capaz de mediar uma resposta celular para os receptores da célula T *in vitro* ou *in vivo*. como variantes de sik incluem como proteínas substancialmente homólogas a sik nativa, isto é, proteínas tendo ums ou mais deleções, inserções ou substituições de aminoácido de ocorrência natural ou não natural (por exemplo, derivados, homólogos e fragmentos de sik). A sequência de aminoácido da variante de sik preferivelmente é pelo menos cerca de 80% idêntica a sik nativa, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% idêntica, e mais preferivelmente pelo menos cerca de 95% idêntica.

O termo "inibidor de sik" refere-se a qualquer agente que iniba a atividade catalítica da tirosina quinase do baço.

O termo "trombose" refere-se ao bloqueio ou coagulação de um vaso sanguíneo causado por um acúmulo de células, resultando na obstrução do fluxo sanguíneo. O termo "trombose" refere-se à coagulação que é formada dentro do vaso sanguíneo.

Os termos "tratar", "tratando", "tratamento" e como variações gramaticais dos mesmos como usado aqui a seguir, incluem o retardo, o alívio, a mitigação ou a redução parcial ou completa da intensidade de um ou mais sintomas auxiliares de um distúrbio ou condição e/ou o alívio, a mitigação ou o impedimento de uma ou mais causas de um distúrbio ou condição. Os tratamentos de acordo com a invenção podem ser aplicados preventivamente, profilaticamente, palativamente ou remediavelmente.

O termo "vaso" refere-se a qualquer canal para carregar um fluido, tal como uma artéria ou veia. Por exemplo, um "vaso sanguíneo" refere-se a qualquer um dos vasos através dos quais o sangue circula no corpo. O lumen de um vaso sanguíneo refere-se ao espaço ou cavidade aberta interna do vaso sanguíneo.

2. Modalidades da invenção

a. Compostos

A presente invenção provê em uma modalidade, um composto

tendo a fórmula I:



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

D^1 é selecionado do grupo consistindo em:

(a) C_{3-8}cicloalquila, opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, amino, hidróxi, C1-8alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, arilC_{1-8}alcoxicarbonilamino, fenila e heterociclilC_{1-8} alquileno;

(b) C_{1-8} alquila; opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: amino, oxo,C_{1-8} alcóxi, C_{2-8}alquinila, ciano, aminocarbonila, C_{1-8} haloalquila, hidróxi, halogênio, C_{3-8}cicloalquila, e fenila;

(c) C_{1-8} alquilC_{3-8}heterociclila; opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila; C_{1-8} alquilsulfonila; aminocarbonila

(d) arila, que é opcionalmente substituída com de 1 a 4 subtituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{2-8}alquenila, C_{2-8}alquinila, C_{1-8} haloalquila, carbóxi, acila, acilamino, ciano, amino, aminocarbonila, aminossulfonila, sulfonila, nitro, hidróxi, C_{1-8} alcóxi, arilóxi, halo, sulfonilamino, C_{3-8}cicloalquila, arila, heterociclil C_{1-8} alquilsulfonila, C_{1-8} alquilcarbonilheterociclila e heteroarila;

(e) heteroarila, opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, arilC_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C1-8 alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, oxo, halo, fenila e heterociclil C_{1-8} alquileno;

(f) C_{3-8}heterociclila, opcionalmente substituída com de 1 a 4

substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcoxicarbonila e oxo;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, aminocarbonila, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} haloalquila, C_{2-8} alquenila, C_{2-8} alquinila, oxo, ciano, C_{1-8} alcoxicarbonila, C_{3-8} cicloalquila, arila e heterociclila; e cada heterociclila é opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, halo, oxo, amino, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilcarbonila, aril C_{1-8} alcoxicarbonila, aminocarbonila, aril C_{1-8} alquilenocarbonila e C_{1-8} alquilsulfonila

Y^1 é selecionada do grupo consistindo em

(a) arila; opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes, R^{4a}, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, halogênio, hidróxi, C_{1-8} alcóxi e C_{1-8} alquilsulfonila;

(b) heteroarila, opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes, R^{4a}, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, halogênio, hidróxi, C_{1-8} alcóxi e C_{1-8} alquilsulfonila;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, heterociclilaminossulfonila, heterociclilcarbonila, heterociclilcarbonil C_{1-8} 8alcóxi, heterociclil C_{1-8} alcóxi, heteroarila, aminossulfonila, C_{1-8} alquisulfinila, C_{1-8} haloalcóxi, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, C_{1-8} alcoxiaminocarbonila, aminocarbonil C_{1-8} alquilamino, aminossulfonilheterociclila e alquilcarbonilheterociclila;

e em que R^2 é ainda opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes, R^{4c}, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, halo, aminocarbonila, oxo, hidroxila, amino C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{3-8}cicloalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, C_{1-8} alquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, C_{1-8} alquilsulfonila, C_{3-8}cicloalquilsulfonila, heterociclilsulfonila, C_{3-8}cicloalquila, C_{1-8} alquilcicloalquileno, heteroarila.

Em um grupo de modalidades, Y^1 é arila. Em outro grupo de modalidades, Y^1 é fenila. Em outro grupo de modalidades, Y^1 é heteroarila.

Em outro grupo de modalidades, Y^1 é piridinila.

Em um grupo de modalidades, Y^1 é arila. Em outro grupo de modalidades, Y^1 é fenila. Em outro grupo de modalidades, Y^1 é heteroarila. Em outro grupo de modalidades, Y^1 é piridinila.

Em um grupo de modalidades, R^2 é heterociclila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é heterociclilaminossulfonila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é heterociclilcarbonila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é heterociclilcarbonil C_{1-8} alcóxi. Em outro grupo de modalidades, R^2 é heterociclil C_{1-8} alcóxi. Em outro grupo de modalidades, R^2 é heterarila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é aminossulfonila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é C_{1-8} alquisulfinila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é C_{1-8} haloalcóxi. Em outro grupo de modalidades, R^2 é C_{1-8} alcoxicarbonilamino. Em outro grupo de modalidades, R^2 é C_{1-8} alcoxiaminocarbonila. Em outro grupo de modalidades, R^2 é aminocarbonil C_{1-8} alquilamino.

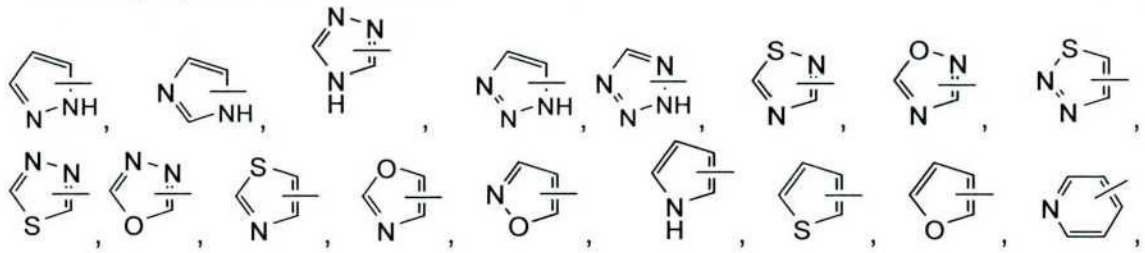
Em um grupo de modalidades, se R^2 for uma heterociclila ou heteroarila ele é substituído com pelo menos um grupo, R^3, selecionado do grupo consistindo em amino C_{1-8} alquil-, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquil-, oxo-, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{3-8}cicloalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, C_{1-8} alquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, C_{1-8} alquilsulfonila, C_{3-8}cicloalquilsulfonila e heterociclilsulfonila.

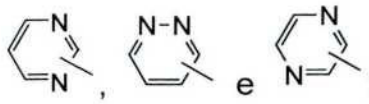
Em outro grupo de modalidades, D^1 é C_{1-8} alquila. Em outro grupo de modalidades, D^1 é C_{1-8} alquil C_{1-8} heterociclila.

Em outro grupo de modalidades, D^1 é arila. Em outro grupo de modalidades, D^1 é fenila.

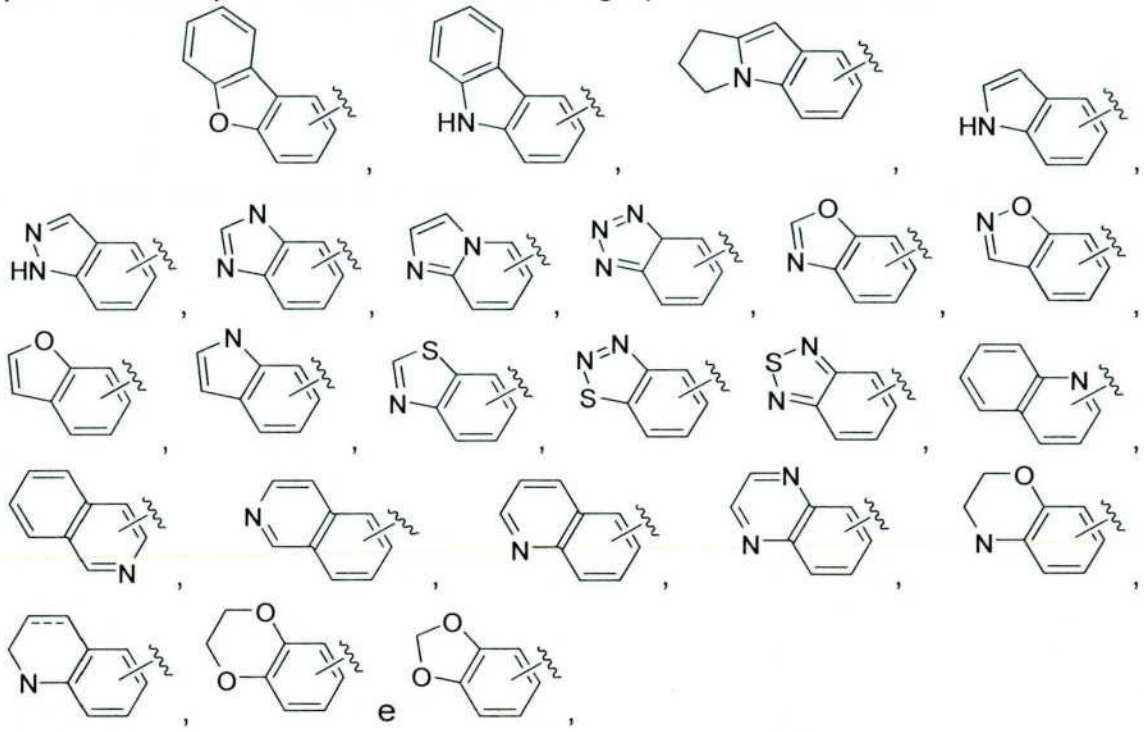
Em outro grupo de modalidades, D^1 é heteroarila.

A presente invenção provê em outro grupo de modalidades, um composto em que um grupo heteroarila do composto da fórmula I é selecionado do grupo consistindo em:




; cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C1-8 alquila, amino, hidroxila, oxo, halo, C_{1-8} alcóxi, hidróxi C_{1-8} alquil-, amino C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, halo C_{1-8} alquila, C_{3-8}cicloalquila, C_{1-8} aminocicloalquila, amino C_{1-8} alquilenocarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alquilenoamino C_{1-8} alquilenocarbonila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquilenocarbonila, hidróxi C_{1-8} alquilenocarbonila, hidróxi C_{1-8} alcoxicarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, arila, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, C_{1-8} alquilsulfonila, amino C_{1-8}alquilenossulfonila, aminossulfonila, C_{1-8} alquilenoamino C_{1-8} alquilenossulfonila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquilenossulfonila, hidróxi C_{1-8} alquilenossulfonila, hidróxi C_{1-8} alcoxissulfonila, aminossulfonila, e C_{1-8} alquilheterociclila.

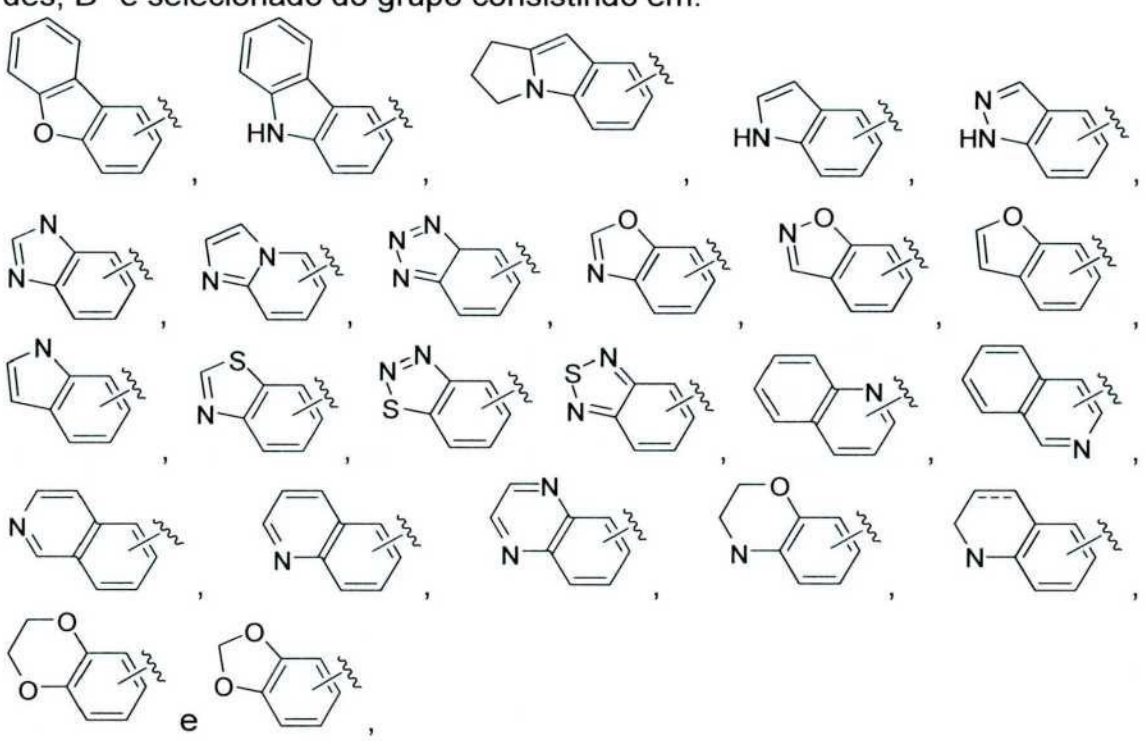
A presente invenção provê em outro grupo de modalidades, um composto em que um grupo heteroarila do composto de formula I é um grupo heteroarila policíclico selecionado do grupo consistindo em:


e

opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{1-8} aminocicloalquila, amino C_{1-8} alquilenocarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alqui-

lenoamino C_{1-8} alquilenocarbonila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquilenocarbonila, hidróxi C_{1-8} alquilenocarbonila, hidróxi C_{1-8} alcoxicarbonila, aminocarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, arila, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, amino C_{1-8} alquilenossulfonila, aminossulfonila, C_{1-8} alquilenoamino C_{1-8} alquilenossulfonila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquilenossulfonila, hidróxi C_{1-8} alquilenossulfonila, hidróxi C_{1-8} alcoxissulfonila, aminossulfonila, oxo, halo, fenila e C_{1-8} alquilheterociclila; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

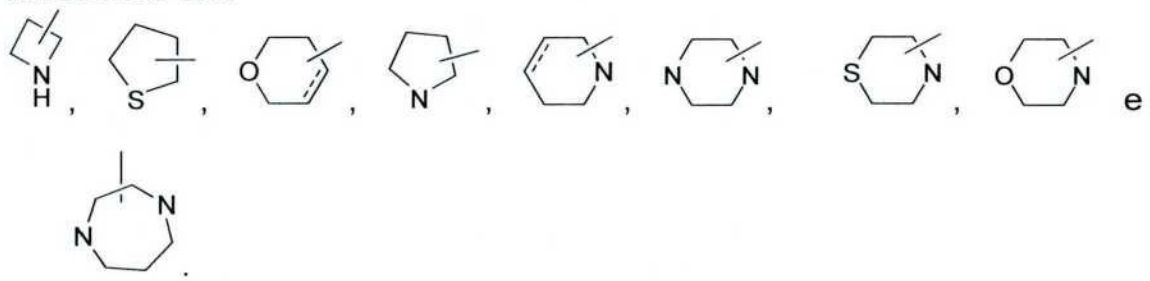
A presente invenção provê em outro grupo de modalidades, um composto em que: D^1 é heteroarila bicíclica. Em outro grupo de modalidades, D^1 é selecionado do grupo consistindo em:



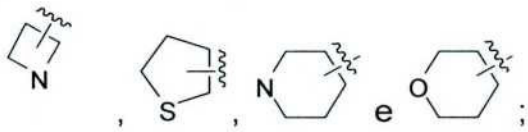
opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{1-8} aminocicloalquila, amino C_{1-8} alquilenocarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alquilenoamino C_{1-8} alquilenocarbonila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquilenocarbonila, hidróxi C_{1-8} alquilenocarbonila, hidróxi C_{1-8} alcoxicarbonila, aminocarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, arila, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, amino C_{1-8} alquilenossulfonila, aminossulfonila, C_{1-8} alquilenoamino C_{1-8} alquilenossulfonila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquilenossulfonila,

hidróxi C_{1-8} alquilenossulfonila, hidróxi C_{1-8} alcoxissulfonila, aminossulfonila, oxo, halo, fenila e C_{1-8} alquilheterociclila; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outro grupo de modalidades, um composto em que D^1 é C_{3-8}heterociclila. Em um grupo de modalidades, qualquer um dos grupos heterociclila da fórmula I é selecionado do grupo consistindo em:

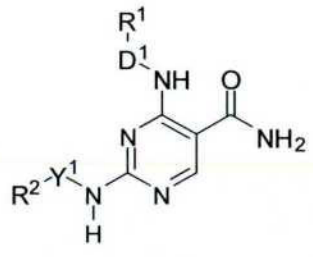


Em outro grupo de modalidades, D^1 é selecionado do grupo consistindo em:



Cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcoxicarbonila e oxo; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em uma modalidade, um composto tendo a fórmula I:



(I)

ou um tautômero, sal, ou esteroisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

D^1 é selecionado do grupo consistindo em

(a) C_{1-8} alquila; opcionalmente substituído com de 1 a 4 substitu-

intes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alcóxi, C_{2-8}alquinila, ciano, aminocarbonila, C_{1-8} haloalquila, hidróxi, C_{3-8}cicloalquila, C_{3-8}heterociclila e fenila;

(b) C_{3-8}cicloalquila, opcionalmente substituído com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, amino, hidróxi, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, fenila e heterociclil C_{1-8} alquileno;

(c) arila, que é opcionalmente substituída com de 1 a 4 subtituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{2-8}alquenila, C_{2-8}alquinila, C_{1-8} haloalquila, carbóxi, acila, acilamino, ciano, amino, aminocarbonila, aminossulfonila, sulfonila, nitro, hidróxi, C_{1-8} alcóxi, arilóxi, halo, sulfonilamino, C_{3-8}cicloalquila, arila, heterociclil C_{1-8} alquilsulfonila, C_{1-8} alquilcarbonilheterociclila e heteroarila;

(d) heteroarila, opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, oxo, halo, fenil e heterociclil C_{1-8} alquileno;

(e) C_{3-8}heterociclila, opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcoxicarbonila e oxo;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, aminocarbonila, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} haloalquila, C_{2-8} alquenila, C_{2-8} alquinila, oxo, ciano, C_{1-8} alcoxicarbonila, C_{3-8} cicloalquila, arila e heterociclila; e cada heterociclila é opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, halo, oxo, amino, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilcarbonila, aril C_{1-8} alcoxicarbonila, aminocarbonila, aril C_{1-8} alquilenocarbonila e C_{1-8} alquilsulfonila

Y^1 é selecionado do grupo consistindo em

(a) arila; opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes, R^{4a}, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, halogênio, hidróxi, C_{1-8}

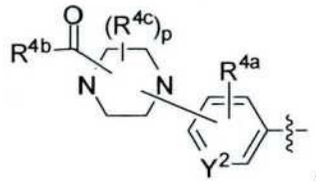
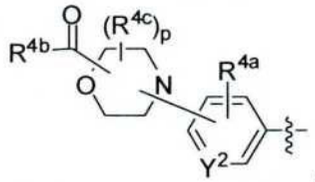
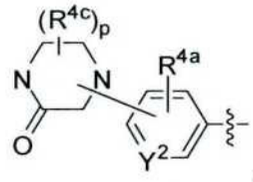
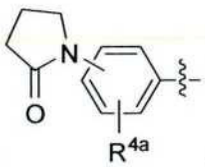
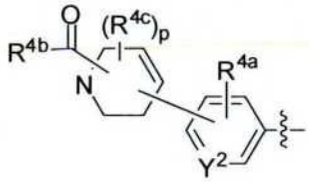
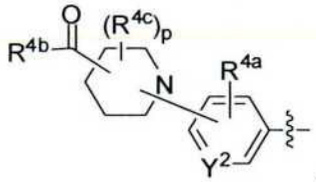
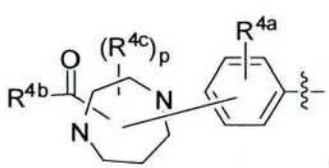
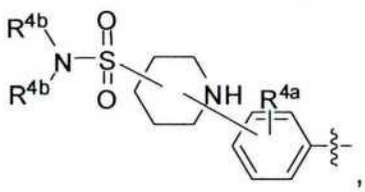
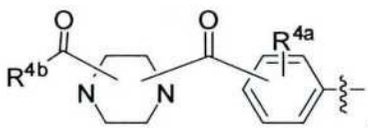
alcóxi e C_{1-8} alquilsulfonila;

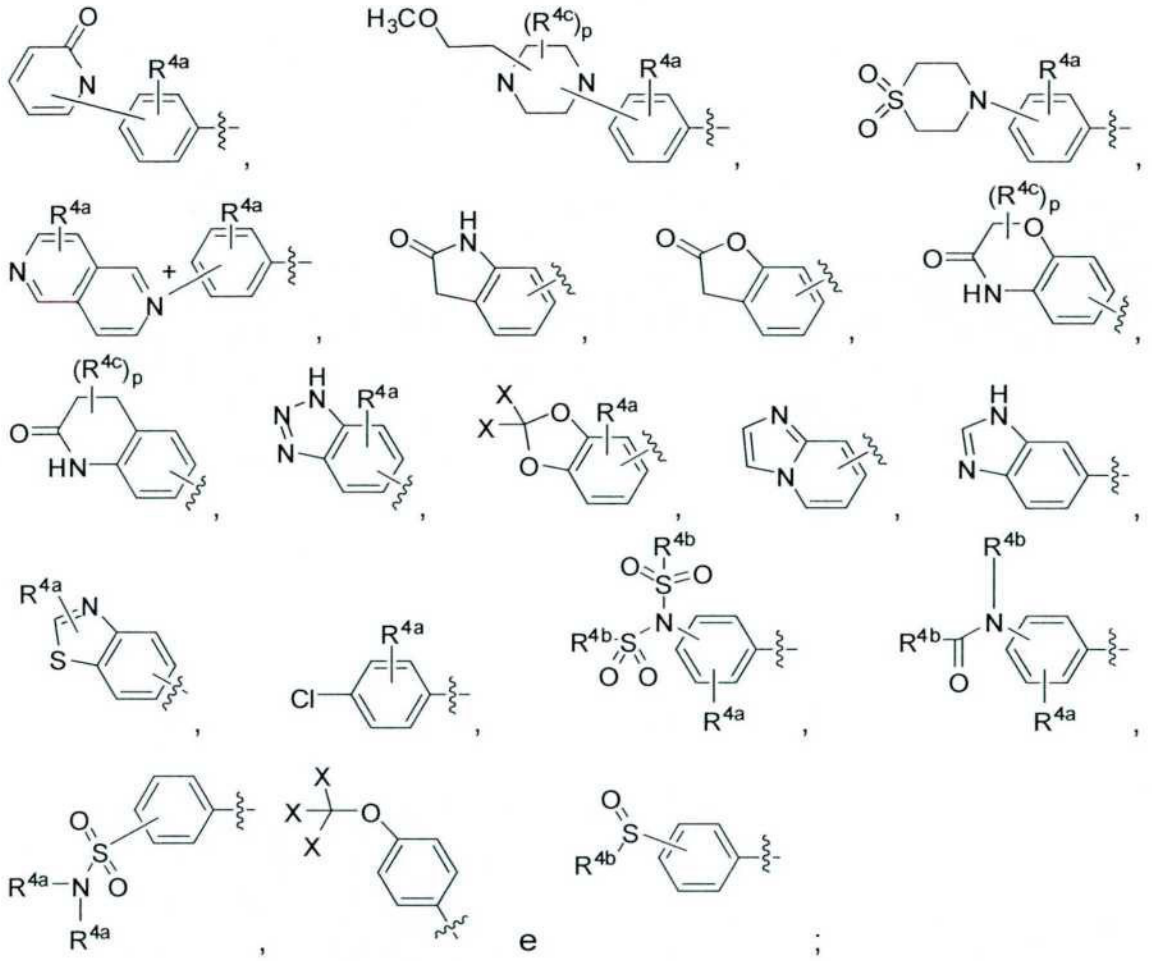
(b) heteroarila, opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes, R^{4a}, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, halogênio, hidróxi, C_{1-8} alcóxi e C_{1-8} alquilsulfonila;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em aminossulfonila, C_{1-8} alquilsulfinila, C_{1-8} haloalcóxi, C_{1-8} alcoxicarbonilamino e heterociclila;

em que se R^2 for heterociclila, ele é substituído com pelo menos um grupo, R^3, selecionado do grupo consistindo em amina C_{1-8} alquil-, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquil-, oxo-, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{3-8}cicloalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, C_{1-8} alquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, C_{1-8} alquilsulfonila, C_{3-8}cicloalquilsulfonila, heterociclilsulfonila; e em que R^2 é ainda opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes, R^{4c}, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, halo, aminocarbonila, oxo, hidroxila, amino C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{3-8}cicloalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, C_{1-8} alquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, C_{1-8} alquilsulfonila, C_{3-8}cicloalquilsulfonila, heterociclilsulfonila, C_{3-8}cicloalquila e C_{1-8} alquilcicloalquileno.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que a porção $-Y^1-R^2$ é selecionada do grupo consistindo em:


,

,

,

,

,

,

,

,

,



Y2 é N, CH ou C;

R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila;

cada R^{4c} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, C_{1-8} alcóxi e halo;

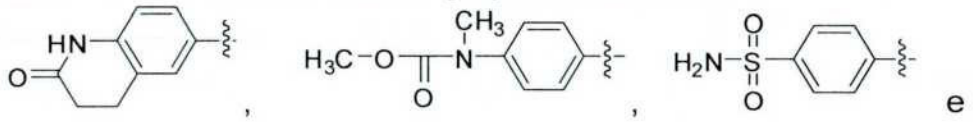
cada R^{4b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, C_{1-8} alcoóxi e heterociclila;

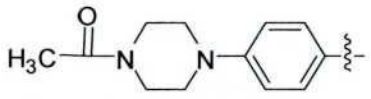
X é halo;

O subscrito p é 0, 1, 2 ou 3; e

a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que a porcao $-Y^1-R^2$ é selecionada do grupo consistindo em:





; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

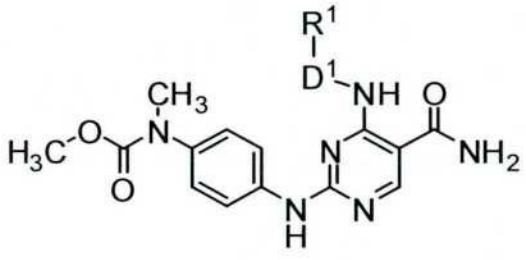
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ia:



(Ia)

ou um tautômero, sal, ou esteroisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

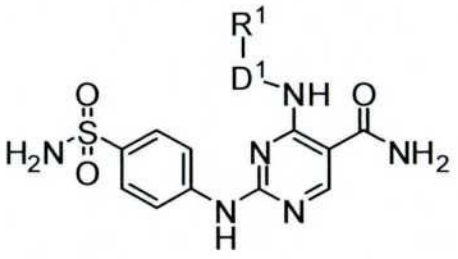
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ib:



(Ib)

ou um tautômero, sal, ou esteroisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

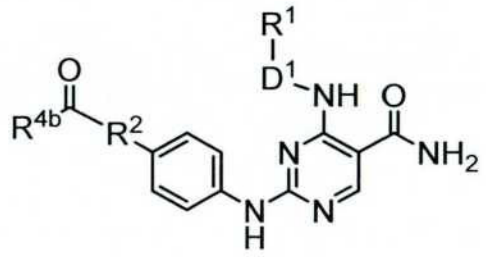
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ic:



(Ic)

ou um sal, estereoisômero ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

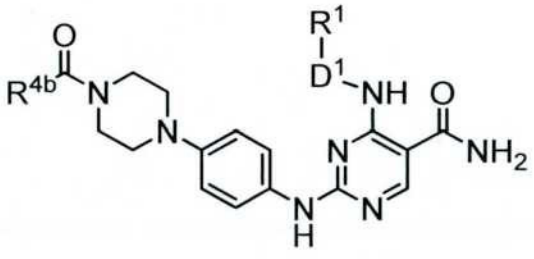
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Id:



(Id)

ou um sal, estereoisômero ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

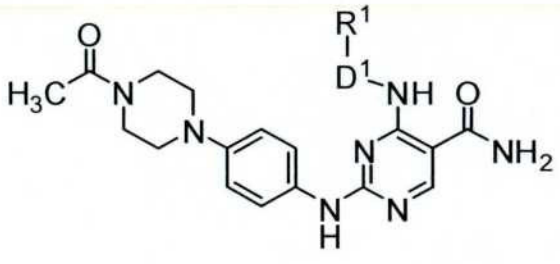
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Id1:



(Id1)

ou um sal, estereoisômero ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Id2:



(Id2)

ou um sal, estereoisômero ou profármaco farmaceuticamente

aceitável do mesmo.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que,

D^1 é C_{1-8} alquila; opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alcóxi, C_{2-8}alquinila, CN, aminocarbonila, C_{1-8} haloalquila, -hidroxila, -C_{3-8}cicloalquila, -C_{3-8}heterociclila, e fenila;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} haloalquila, C_{2-8} alquenila, C_{2-8} alquinila, oxo, CN, C_{1-8} alcoxicarbonila, C_{3-8} cicloalquila, arila, heterociclila; cada heterociclila é opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo em: alquila, halo, oxo, amino, alcóxi, C1-8 alquilcarbonila, aril C_{1-8} alcoxicarbonila, aminocarbonila e C_{1-8} alquilsulfonila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que: D^1 é cicloalquila, opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, amino, hidróxi, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, fenila e heterociclil C_{1-8} alquileno.

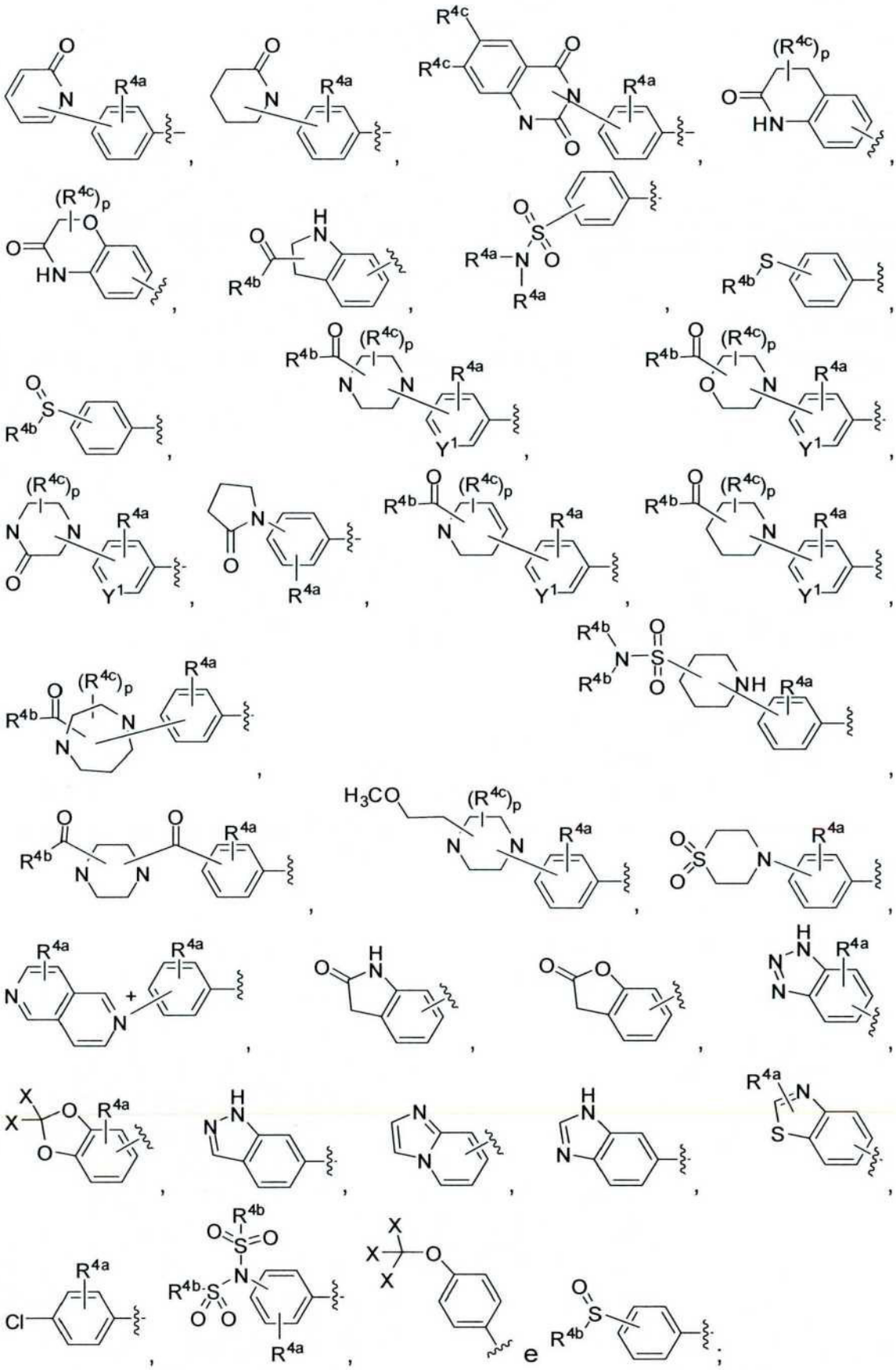
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que: D^1 é ciclopropila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que: D^1 é ciclobutila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que: D^1 é ciclopentila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que: D^1 é fenila, opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilsulfonila, C_{1-8} alquilcarbonilheterociclila, halo e C_{1-8} alquilcarbonilamino- e C_{1-8} alcóxi.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que -Y^1-R^2 é selecionado do grupo consistindo em:



Y^2 é N ou C;

cada R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H e halo;

cada R^{4c} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila;

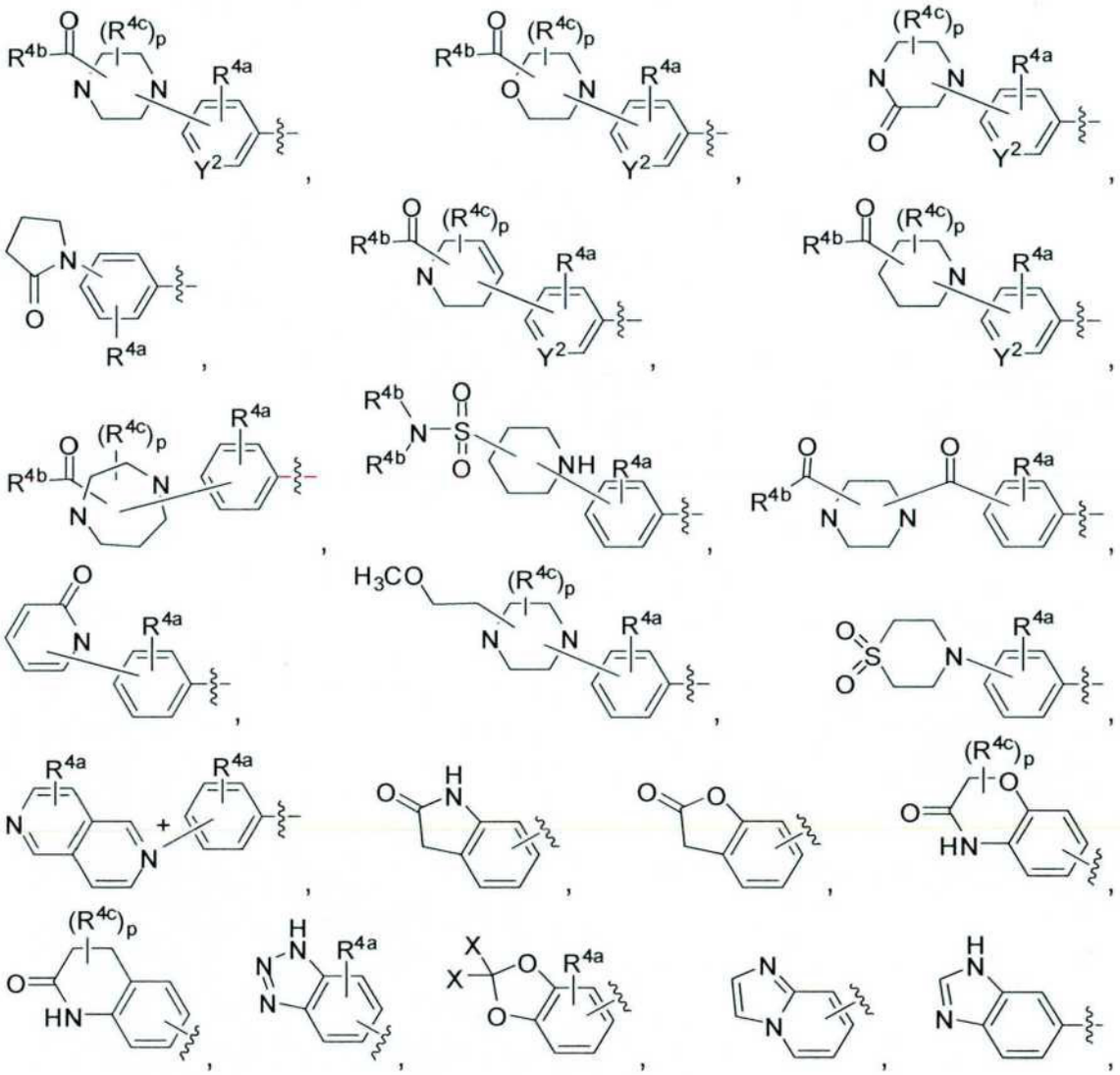
cada R4b é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila;

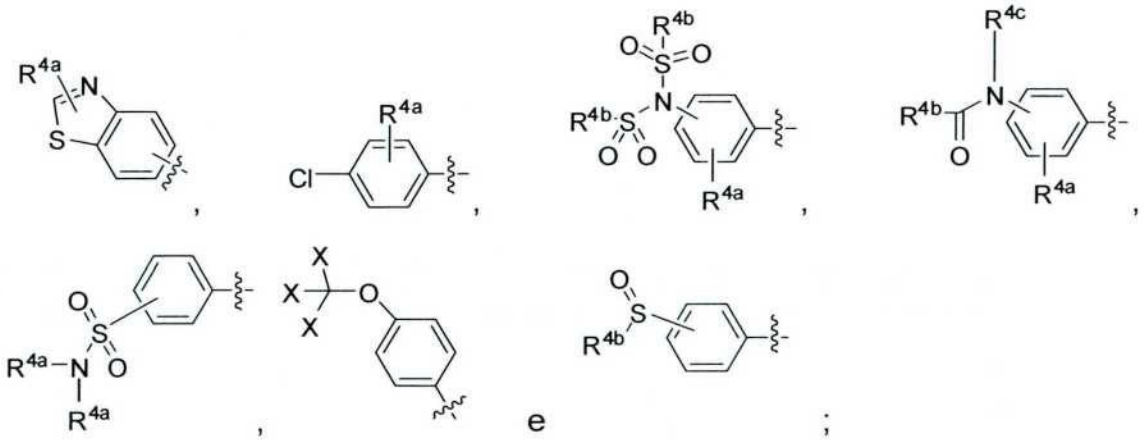
X é halo; e

O subscrito p é 0, 1, 2 ou 3; e

a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que a porção $-Y^1-R^2$ é selecionada do grupo consistindo em:





Y^2 é N ou C;

cada R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H e C1-8alquila;

cada R^{4c} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, C_{1-8} alcóxi e halo;

cada R^{4b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, C_{1-8} alcóxi e heterociclila;

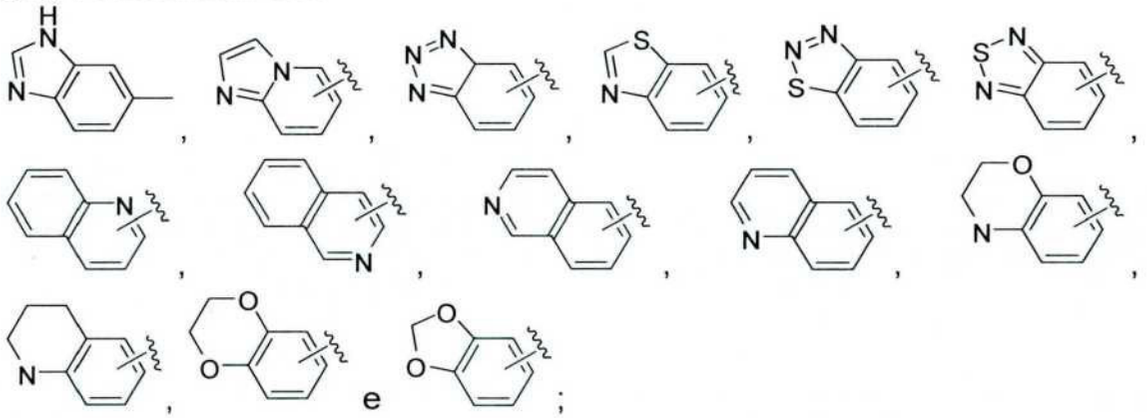
X é halo; e

o subscrito p é 0, 1, 2 ou 3; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que, D^1 é heteroarila; opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C1-8alcoxicarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, oxo, halo, fenila e heterociclil C_{1-8} alquileno.

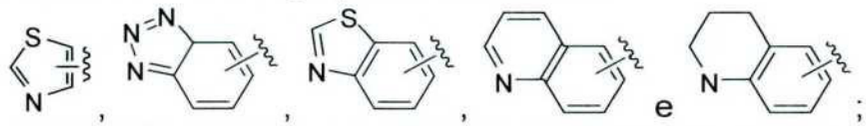
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é heteroarila bicíclica; opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, oxo, halo, fenila e heterociclil C_{1-8} alquileno. A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1- é selecionado do

grupo consistindo em:



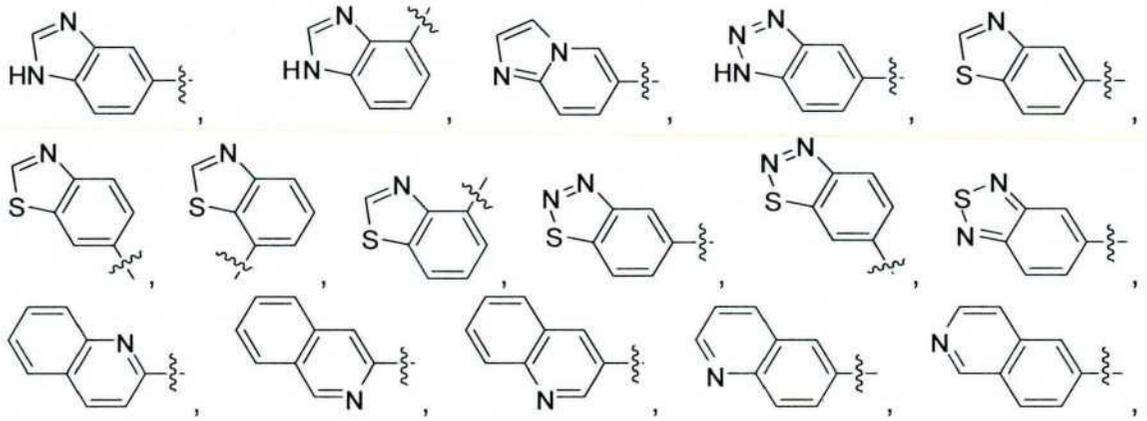
cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8} alcoxicarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, aril C_{1-8} alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquilsulfonila, oxo, halo, fenila e heterociclil C_{1-8} alquileno; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

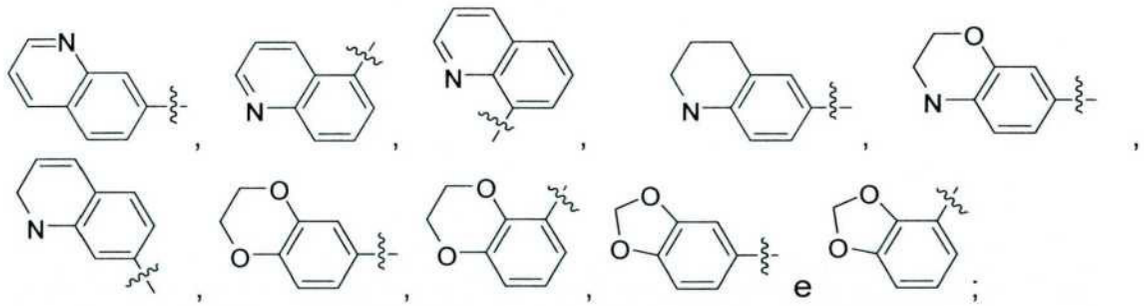
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é selecionado do grupo consistindo em



cada um dos quais é opcionalmente substituído com C_{1-8} alquila ou oxo; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

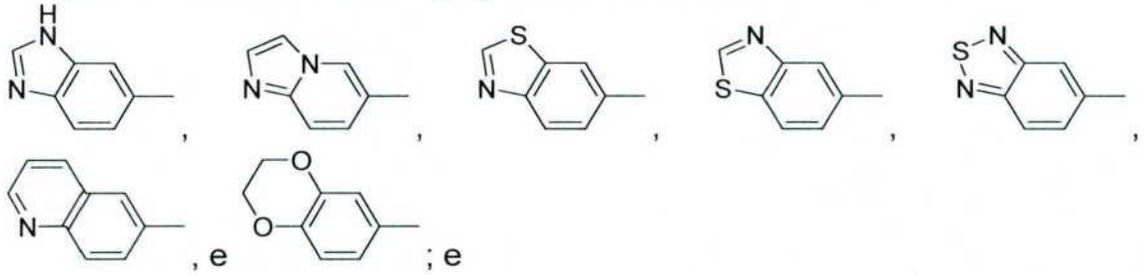
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é selecionado do grupo consistindo em:





e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

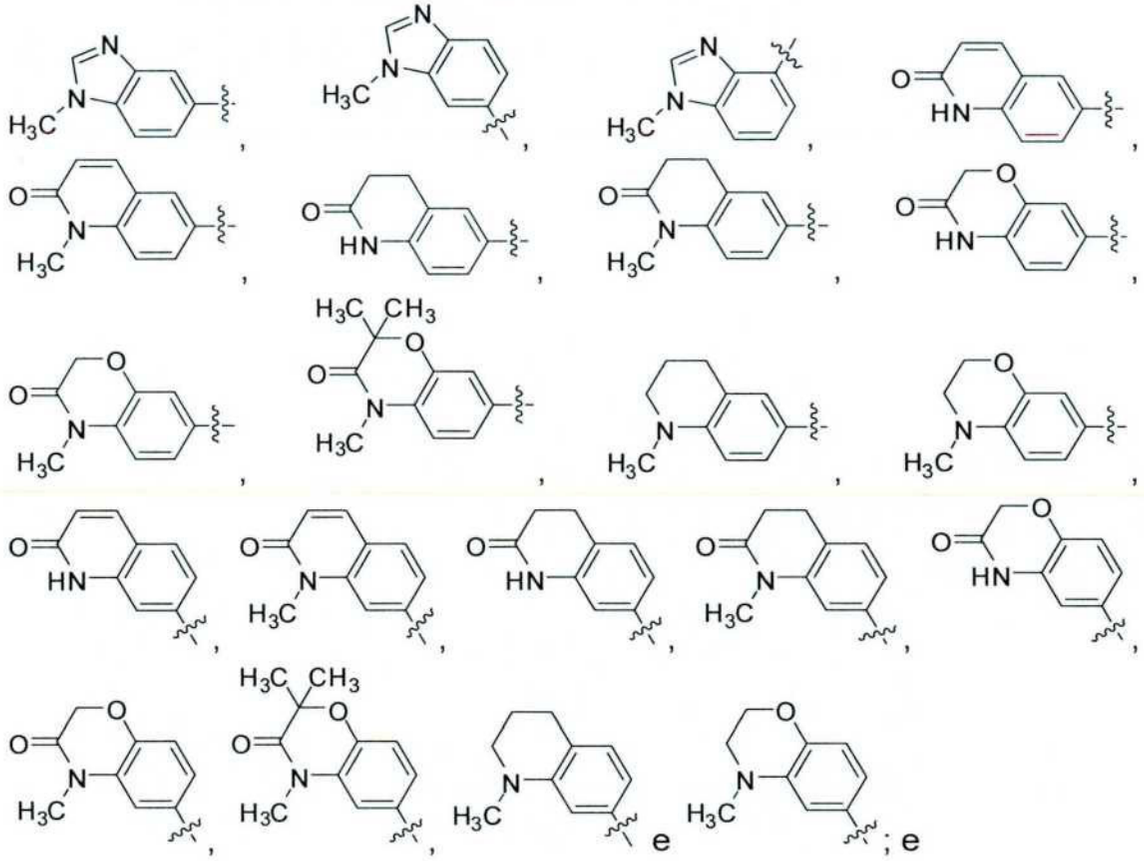
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1- é selecionado do grupo consistindo em:



a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que

D^1- é selecionado do grupo consistindo em:



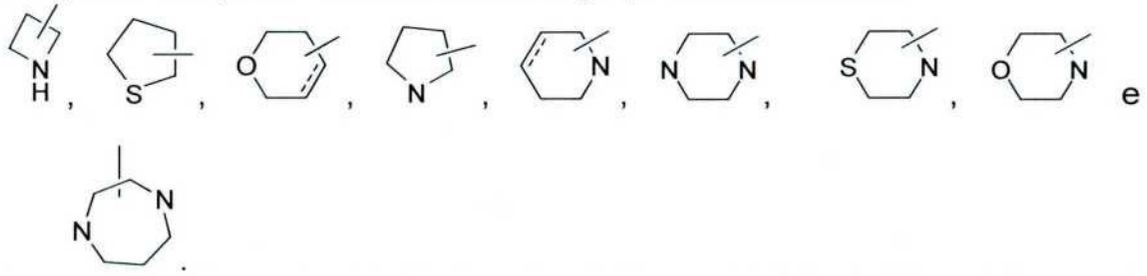
a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que,

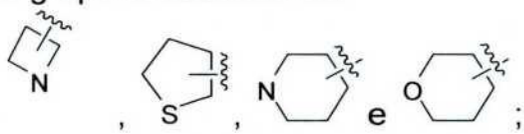
D^1 é heterociclila; opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcoxicarbonila e oxo;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} haloalquila, C_{2-8} alquenila, C_{2-8} alquinila, oxo, CN, C_{1-8} alcoxicarbonila, C_{3-8} cicloalquila, arila e heterociclila;em que heterociclila é opcionalmente substituída com de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo em: alquila, halo, C_{1-8} alquilcarbonila, aril C_{1-8} alquilenocarbonila, aminocarbonila e C_{1-8} alquilsufonila.

A presente invenção provê em outro grupo de modalidades, um composto em que D^1 é selecionado do grupo consistindo em:

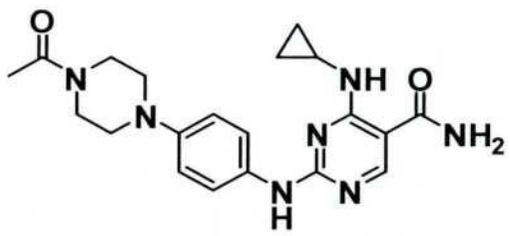


A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é selecionado do grupo consistindo em



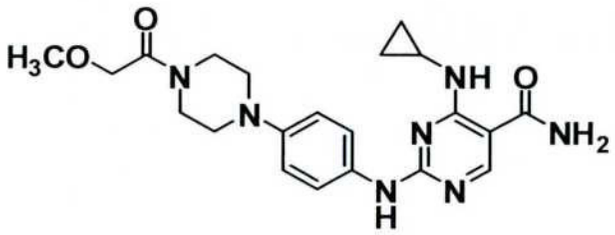
cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcoxicarbonila e oxo; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula:



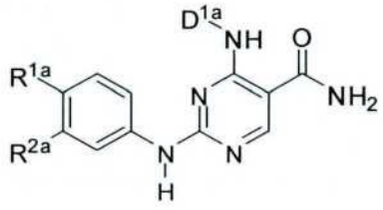
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ie:



(Ie)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

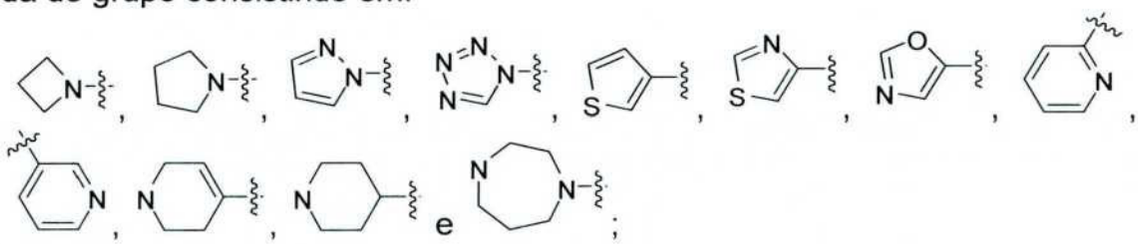
D^{1a} é C_{3-8}cicloalquila;

R_{1a} é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alquilaminocarbonila, C_{1-8} alquilcarbonilamino, aminocarbonila, carbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilaminocarbonila, heteroarila, heterociclila, hidróxi C_{1-8} alquilenoaminocarbonila;

R^{2a} é selecionado do grupo consistindo em H, hidróxi, halo, C_{1-8} alquilsulfonila e heteroarila; ou é combinado com R^{1a} e os átomos aos quais eles são fixados para formar uma porção heterocíclica selecionada do grupo consistindo em *-NH-CH=CH- e *-N=CH-CH=N-, em que* indica a fixação de

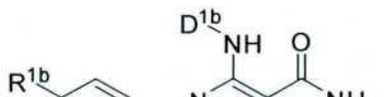
R^2; e pelo menos um dentre R^{1a} e R^{2a} não é H;

cada heterarila ou heterociclila é independentemente selecionada do grupo consistindo em:



cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, hidróxi C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquileno, amino, aminocarbonila, C_{1-8} alquilaminocarbonila, C_{1-8} alquilcarbonila, carbóxi, hidróxi, halo e C_{1-8} alquilsulfonila; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula If:



(If)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

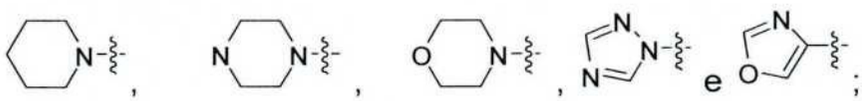
em que:

D^{1b} é C_{3-8}cicloalquila;

R^{1b} é selecionado do grupo consistindo em heteroarila, heterociclila, heterociclilcarbonila e heterociclilsulfonila;

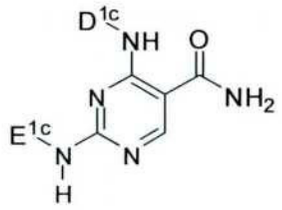
R^{2b} é selecionado do grupo consistindo em H ou halo;

cada heterarila ou heterociclila é independentemente selecionada do grupo consistindo em:



cada um dos quais é substituído com de 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidroxila, hidróxi C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alcóxi C_{1-8} alquileno, C_{1-8} alquilcarbonila, C_{1-8} alquilaminocarbonila, carbóxi e C_{1-8} alquilsulfonilamino; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ig:



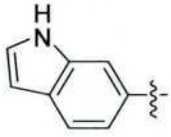
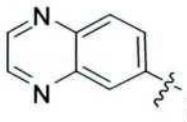
(Ig)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

D^{1c} é C_{3-8}cicloalquila; e

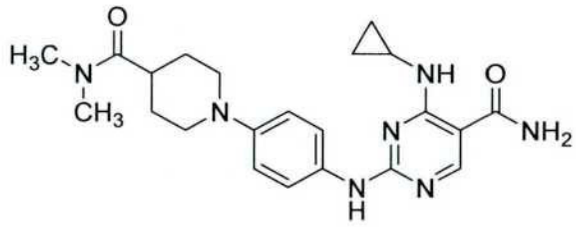
E^{1c} é selecionado do grupo consistindo em:

 e ; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que R^{1b} é heterociclila, substituída com de 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em aminocarbonila e C_{1-8} alquilsulfonila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^{1a}, D^{1b} ou D^{1c} é ciclopropila ou ciclobutila. A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^{1a}, D^{1b} ou D^{1c} é ciclopropila. A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^{1a}, D^{1b} ou D^{1c} é ciclobutila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ih:



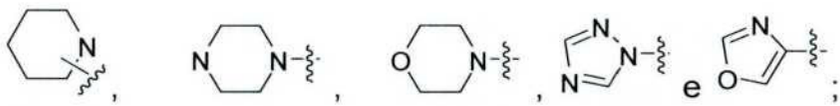
(Ih)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

D^1 é C_{3-8}cicloalquila;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, amino, C_{1-8} alcoxi-carbonilamino, C_{1-8} alquilcarbonilamino, C_{1-8} alcóxi, aminocarbonila, heteroarila, heterociclila, C_{1-8} alquiltio, C_{1-8} alquilsulfonila eheterociclil C_{1-8} alquileno;em que cada heteroarila ou heterociclila é independentemente selecionada do grupo consistindo em:



cada um dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, $-CONH_2$, hidróxi, halo, C_{1-8} alquilsulfonila e heteroarila; e

R^2 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, halo, C_{1-8} alcóxi e heteroarila; ou é combinado com R^1 e os átomos aos quais eles são fixados para formar uma porção heterocíclica selecionada do grupo consistindo em -NH-N=CH-*, -CH=N-NH-*, $-O-CH_2-CH_2-O-$*; -NH-CH=CH-*, -N=CH-CH=CH-*, em que* indica a fixação de R^2 e a linha ondulada indica o

ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ii:



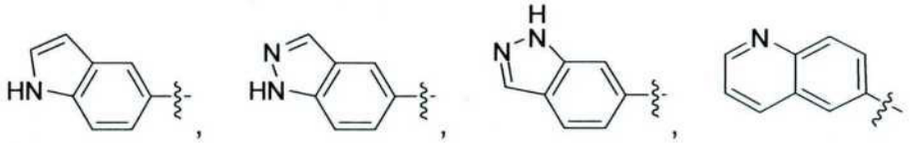
(Ii)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

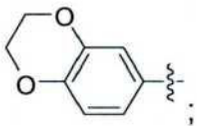
em que:

D^1 é C_{3-8}cicloalquila;

E^1 é selecionado do grupo consistindo em:

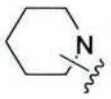


e



; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que R^1 é



;

Opcionalmente substituído com $CONH_2$ ou C_{1-8} alquilsulfonila; e a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que R^1 é C_{1-8} alquilsulfonila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que R^2 é H.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula Ij:

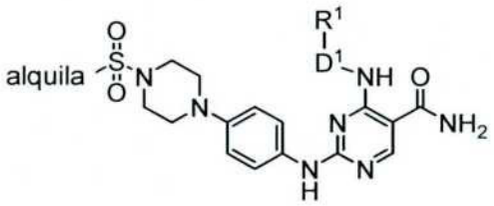
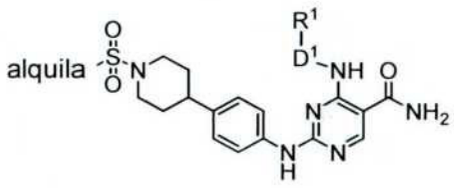


(Ik)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que: D^1 é C_{3-8}cicloalquila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula:

ou

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: D^1 é C_{3-8}cicloalquila.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a fórmula:




ou

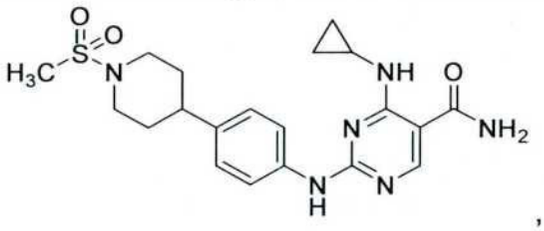
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: D^1 é C_{3-8}cicloalquila.

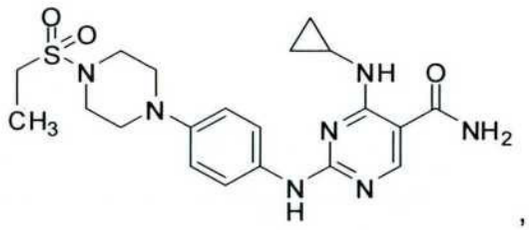
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é ciclopropila ou ciclobutila.

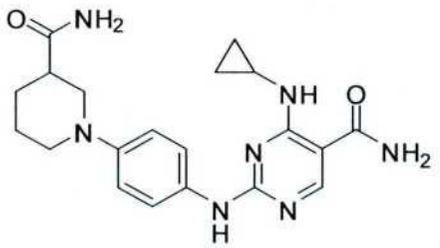
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é ciclopropila.

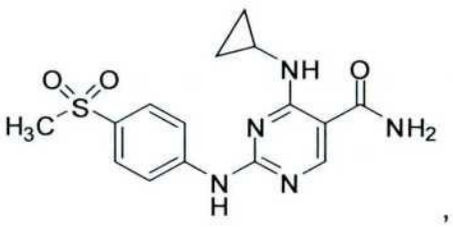
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que D^1 é ciclobutila.

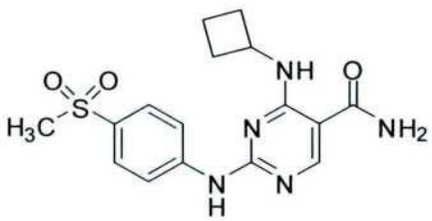
A presente invenção provê em outra modalidade, um composto selecionado do grupo consistindo em:


,


,


,


,


e


.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto em que o composto é encontrado nos Exemplos.

A presente invenção provê em outra modalidade, um composto tendo a estrutura encontrada na tabelas.

Entende-se que em outro grupo de modalidades, qualquer uma das modalidades acima pode ser também combinada com outras modalidades listadas aqui a seguir, para formar outras modalidades da invenção.

b. Métodos de Síntese

Os compostos da presente invenção podem ser preparados pór técnicas de síntese orgânica conhecidas, incluindo os métodos descritos em mais detalhe nos Exemplos. Em geral, os compostos da estrutura (I) acima podem ser feitos pela figura 3 a seguir, em que todos os substituintes são definidos acima a mesnos que de outra forma indicado.

Compostos tendo a fórmula I podem ser preparados de acordo com a figura 3. O ácido carboxílico 1.1 é convertido em cloreto ácido 1.2 por meio de um procedimento de uma etapa por tratamento com um agente de

cloração, tal como cloreto de tionila, e esterificação com um álcool, tal como etanol, para formar o composto 1.3 usando condições similares àquelas descritas abaixo. O éster 1.3 é desclorado com um agente de cloração, tal como óxicloreto fosforoso. O deslocamento seletivo do grupo 4-cloro da 2,4-dicloropirimidina por uma amina apropriada, tal como R^1-D^1-NH_2 (disponível comercialmente ou sintetizada usando métodos conhecidos por aqueles versados na técnica), sob condições básicas, tais como com di-isopropilamina (DIA), provê compostos da fórmula 1.5. A hidrólise subsequente do éster, deslocamento do segundo grupo cloro com EDC e o tratamento com amônia dá o composto 1.7. O composto benzotriazolil éter 1.7 pode também ser preparado através de uma via linear. O deslocamento do grupo benzotriazolil éter com uma amina apropriada, tal como R^2-Y^1-NH_2 (disponível comercialmente ou sintetizado usando métodos conhecidos por aqueles versados na técnica), dá o produto desejado I, em que R^1 e R^2 são como definidos anteriormente.

Alguém versado na técnica reconhecerá que em certas modalidades da estrutura (I) quando R^1-D^1 ou R^2-Y^1 compreender um terminal heteroátomo, ele pode ser vantajoso para usar uma estratégia do grupo protetor. O grupo de proteção pode ser removido usando métodos conhecidos por aqueles versados na técnica para render os compostos da estrutura (1).

Os compostos da presente invenção podem ser geralmente utilizados como a base livre. Alternativamente, os compostos desta invenção podem ser usados na forma de sais de adição de ácido como descrito abaixo.

c. Inibição de syk e JAK Quinases

A atividade de um composto especificado como um inibidor de uma JAK quinase pode ser avaliada *in vitro* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, a atividade de um composto especificado pode ser testada em um ensaio celular. A seletividade poderia também ser averiguada em ensaios bioquímicos com quinases isoladas.

Tipos similares de ensaios podem ser usados para avaliar a

atividade inibitória de JAK quinase e para determinar o grau de seletividade do composto particular quando comparado a sik quinase. Um meio de avaliar quanto a tal inibição é a detecção do efeito dos compostos da presente invenção sobre a regulação para cima dos produtos de gene a jusante. No ensaio Ramos/IL4, como células B são estimuladas com a citoquina Interleucina-4 (IL-4) levando à ativação do caminho de JAK/Stat através da fosforilação da família de JAK quinases, JAK1 e JAK3, como quais por sua vez fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-6. Um dos genes regulados para cima por Stat-6 ativado é o receptor de IgE de baixa afinidade, CD23. Para estudar o efeito dos inibidores (por exemplo, os compostos 2,4- pirimidinadiamina substituída descrita aqui a seguir) sobre como JAK1 e JAK3 quinases, como células B Ramos humanas são estimuladas com IL-4 humana. 10' pós-estimulação, como células são submetidas à citometria de fluxo intracelular para medir a extensão da fosforilação de STAT-6. 20 a 24 horas pós-estimulação, como células são manchadas para a regulação para cima de CD23 e analisadas usando citometria de fluxo. Uma redução da quantidade de STAT-6 fosforilado e/ou superfície celular CD23 presente comparada às condições de controle indica que o composto de teste inibe ativamente o caminho de JAK quinase.

Adicionalmente, a estimulação de IL-6 das células B Ramos induz JAKs 1, 2, e Tik2, levando à fosforilação de Stat-3 e Erk. 10' pós-estimulação, como células são submetidas à citrometria de fluxo intracelular para medir a capacidade do composto de inibir estes eventos de fosforilação. Para medir especificamente a atividade de JAK2, a linhagem celular CellSensor irf1-bla HEL que expressa o gene repórter de beta-lactamase controlado por Stat5 será usada (Invitrogen, Carlsbad, CA). Estas células expressam um mutante de JAK2 constituitivamente ativo (JAK2V617F), encontrado naturalmente em neoplasmas mieloproliferativos (Constantinescu, S., et.al, Trends Biochem Sci., 2008; 33:122-31). Uma redução na quantidade da expressão do gene repórter de beta-lactamase é usada como uma medida da atividade inibitória de JAK2 dos compostos.

A atividade dos compostos da invenção pode adicionalmente ser

caracterizada pela avaliação do efeito dos compostos da presente invenção descrita aqui a seguir nas células epiteliais do pulmão A549 e nas células U937. como células epiteliais do pulmão A549 e como células U937 regulam para cima a expressão da superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como uma saída de impulsos ("readout"), os efeitos do composto de teste sobre os diferentes caminhos de sinalização podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. A estimulação com IL-1β através do receptor de IL-1 β ativa o caminho de TRAF6/NFκB resultando na regulação para cima de ICAM-1. IFN.gamma. induz a regulação para cima de ICAM-1 através da ativação do caminho de JAK1/JAK2. A regulação para cima de ICAM-1 pode ser quantificada por citometria de fluxo através de uma curva de dose do composto e os valores de EC50 são calculados.

A atividade dos compostos da invenção pode adicionalmente ser caracterizada pela avaliação do efeito dos compostos da presente invenção descrita aqui a seguir sobre como células epiteliais do pulmão A549 e como células U937. como células epiteliais do pulmão A549 e como células U937 regulam para cima a expressão de superfície de ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Portanto, usando a expressão de ICAM-1 como saída de impulsos, os efeitos do composto de teste sobre os diferentes caminhos de sinalização podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. A estimulação com IL-1 β através do receptor de IL-1 β ativa o caminho de TRAF6/NFκB resultando na regulação para cima de ICAM-1. IFN.gamma. induz a regulação para cima de ICAM-1 através da ativação do caminho de JAK1/JAK2. A regulação para cima de ICAM-1 pode ser quantificada por citometria de fluxo através de uma curva de dose de composto e os valores de EC50 são calculados. Os ensaios exemplares deste tipo são descritos em maiores detalhes nos exemplos.

Os compostos ativos como descrito aqui a seguir geralmente inibem o caminho de JAK quinase com uma IC50 na faixa de cerca de 1 mM ou menos, como medido nos ensaios descritos aqui a seguir. Com certeza, os vesados na técnica apreciarão o fato de que os compostos os quais exi-

bem IC50s menores, (na ordem, por exemplo, de 100 μM, 75 μM, 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM, 15 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou ainda menor) podem ser particularmente úteis nas aplicações terapêuticas. Nos casos onde a atividade específica a um tipo de célula particular é desejada, o composto pode ser avaliado quanto à atividade com o tipo de célula desejado e contratriado quanto a uma falta de atividade contra outros tipos de célula. O grau desejado de "inatividade" em tais contratriagens, ou a razão desejada de atividade versus inatividade, pode variar em diferentes situações e pode ser selecionada pelo usuário.

Os compostos ativos também inibem tipicamente a expressão estimulada de IL-4 de CD23 nas células B com uma IC50 na faixa de cerca de 20 μM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou mesmo menor. Um ensaio adequado que pode ser usado é o ensaio descrito nos exemplos, "ensaio para a linhagem celular Ramos de célula B estimulado com IL-4." Em certas modalidades, os compostos ativos da presente invenção têm uma IC50 de menos do que ou igual a 5 μM, maior do que 5 μM mas menor do que 20 μM, maior do que 20 μM, ou maior do que 20 μM mas menor do que 50 μM no ensaio descrito nos exemplos.

Os compostos ativos também inibem tipicamente a expressão de ICAM1 (CD54) induzida por exposição a IFN.gamma. em U937 ou células A549 com uma IC50 na faixa de cerca de 20 μM ou menos, tipicamente na faixa de cerca de 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, ou mesmo menor. A IC50 contra a expressão de ICAM (CD54) em células estimuladas por IFN.gamma. pode ser determinada em um ensaio celular funcional com uma linhagem celular de A549 ou U937isolada. Os ensaios adequados que podem ser usados são os ensaios descritos nos Exemplos, "linhagem epitelial de A549 estimulada com IFNγ" e "ensaio de U937 IFN.gamma. ICAM1 FACS," respectivamente. Em certas modalidades, os compostos ativos da presente invenção têm uma IC50 de menos do que ou igual a 20 μM, maior do que 20 μM, ou maior do que 20 μM mas menor do que 50 μM nos ensaios descritos nos exemplos.

d. Composições e Métodos de Administração

A presente invenção ainda provê como composições compreendendo um ou mais compostos de fórmula (I) ou um sal, éster ou profármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Será apreciado que os compostos de fórmula (I) nesta invenção possam ser derivatizados em grupos funcionais para prover os derivados de profármaco os quais são capazes de conversão de volta aos compostos de origem *in vivo*. Os exemplos de tais profármacos incluem os derivados de éster metabolicamente lábeis e fisiologicamente aceitáveis, tais como metoximetil ésteres, metiltiometil ésteres, ou pivaloiloximetil ésteres derivados de um grupo hidroxila do composto ou uma porção de carbamoíla derivada de um grupo amino do composto. Adicionalmente, quaisquer equivalentes fisiologicamente aceitáveis dos compostos de formula (I), similares aos ésteres metabolicamente lábeis ou carbamatos, os quais são capazes de produzir os compostos de origem de fórmula (I) *in vivo*, estão dentro do escopo desta invenção.

Como usado aqui a seguir, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a qualquer sal de adição de ácido ou de base cujos contraíons são não tóxicos ao paciente em doses farmacêuticas dos sais. Um hospedeiro de sais farmaceuticamente aceitáveis é bem conhecido no campo farmacêutico. Se sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção forem utilizados nestas composições, aqueles sais são preferivelmente derivados de ácidos e bases inorgânicos ou orgânicos. Incluídos dentre tais sais de ácido estão os a seguir: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benzeno, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canfor sulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato,fumarato, leuco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato, undecanoato, hidrohaletos (por exemplo, cloridratos e bromidratos), sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos,

malonatos, salicilatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartaratos, etanossulfonatos, ciclo-hexilsulfamatos, quinatos, e os similares. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, aqueles derivados de álcali ou bases de metal alcalinoterroso ou bases orgânicas convencionais, tais como trietilamina, piridina, piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, sais de amônio, sais de metal de álcali, tais como sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso, tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, tais como sais de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina, e assim por diante.

Além disso, os grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com agentes tipo haletos de alquila inferiores, tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfato de dialquila, tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila, haletos de cadeia longa, tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila estearila; haletos de aralquila, tais como brometos de benzila e fenetila e outros. Os produtos dispersíveis ou solúveis em água ou óleo são, desse modo, obtidos.

Os compostos utilizados nas composições e métodos desta invenção podem também ser modificados anexando funcionalidades apropriadas para aumentar propriedades biológicas seletivas. Tais modificações são conhecidas na técnica e incluem aquelas que aumentam a penetração biológicaem um sistema biológico dado (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central, etc.), aumentam a disponibilidade oral, aumentam a solubilidade para permitir a administração por injeção, alteram o metabolismo e alteram a taxa de excreção.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser fabriccadas por métodos bem conhecidos na técnica tais como processos de granulação, misturação, dissolução, encapsulação, liofilização ou emulsificação convencionais, dentre outros. como composições podem ser produzidas em várias formas, incluindo grânulos, precipitados ou particulados, pós, incluindo pós secos por congelamento, secos por rotação ou secos por atomi-

zação, pós amorfos, comprimidos, cápsulas, xaropes, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. como formulações podem opcionalmente conter estabilizantes, modificadores de pH, tensoativos, modificadores de biodisponibilidade e combinações destes.

O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de fármaco calculada para produzir o início, tolerabilidade, e/ou efeitos terapêuticos desejados, em associação com um excipiente farmaceuticamente adequado (por exemplo, uma ampola). Além disso, composições mais concentradas podem ser preparadas, das quais como composições de dosagem unitáriamais diluídas podem a seguir ser produzidas. como composições mais concentradas, portanto, conterão substancialmente mais do que, por exemplo, pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais vezes a quantidade de um ou mais inibidores de sik e/ou JAK.

Métodos para a preparação de tais formas de dosagem são conhecidos por aqueles versados na técnica (vide, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18t Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)). Além disso, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos inibidores de sik e/ou JAK da presente invenção (por exemplo, sais de adição de ácido) podem ser preparados e incluídos nas composições usando procedimentos padrão conhecidos por aqueles versados na técnica de química orgânica sintética e descritos, por exemplo, por J. March, Advanced Organic Chemistri: Reactions, Mechanisms e Structure, 4t Ed. (New lork: Wilei-Interscience, 1992).

As composições tipicamente incluem um veículo ou excipiente farmacêuticos convencionais e podem adicionalmente incluir outros agentes medicinais, veículos, adjuvantes, diluentes, intensificadores de permeação de tecido, solubilizantes, e os similares. Preferivelmente, a composição conterá cerca de 0,01% a cerca de 90%, preferivelmente cerca de 0.1% a cerca de 75%, mais preferivelmente cerca de 0.1% a 50%, ainda mais preferivelmentecerca de 0.1% a 10% em peso de um ou mais inibidores de sik e/ou JAK, com o restante consistindo em veículo e/ou excipientes farmacêuticos

adequados. Os excipientes apropriados podem ser produzidos para a composição particular e a via de administração por métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, supra.

Os veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nessas composições incluem os trocadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tais como albumina de soro bovino, substâncias de tampão, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato de dissódio, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

Exemplos de excipientes adequados incluem, mas não são limitados a, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, solução salina, xarope, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, e ácidos poliacrílicos tais como Carbopols. como composições podem adicionalmente incluir agentes lubricantes tais como talco, estearato de magnésio, e óleos minerais; agentes de umectação, agentes de emulsificação, agentes de suspensão, agentes de conservação tais como metil-, etil-, e propil-hidróxi-benzoatos; agentes de ajuste de pH tais como ácidos e bases orgânicos e inorgânicos; agentes de adoçamento, e agentes flavorizantes.

A administração de uma composição compreendendo um ou mais inibidores de sik e/ou JAK com um ou mais excipientes farmacêuticos adequados como vantajosa pode ser realizada por meio de qualquer dos modos de administração aceitos. Assim, a administração pode ser, por exemplo, oral, tópica, intrevenosa, subcutânea, transcutânea, transdérmica, intramuscular, intra-articulação, parenteral, intra-arterial, intradérmica, intraventricular, intracraniana, intraperitoneal, intralesional, intranasal, retal, vagi-

nal, por inalação ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral" como usado aqui a seguir inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracranial ou técnicas de infusão. Preferivelmente, como composições são administradas oralmente ou intravenosamente. como formulações da invenção podem ser projetadas como de curta duração, rápida liberação ou longa ação. Ainda adicionalmente, os compostos podem ser administrados em um meio local preferivelmente ao sistêmico, tal como a administração (por exemplo, injeção) como uma formulação de liberação sustentada. De acordo com uma modalidade representativa, como composições desta invenção são formuladas para a administração farmacêutica a um mamífero, preferivelmente um ser humano.

As composições da presente invenção contendo um ou mais inibidores de sik e/ou JAK podem ser administrados repetidamente, por exemplo, pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou mais vezes, ou a composição pode ser administrada por infusão contínua. Os locais adequados de administração incluem, mas não são limitados a, pele, brônquios, gastrointestinal, anal, vaginal, olhos, e ouvido. como formulações podem tomar a forma de formas de dosagem sólida, semissólida, pó liofilizado, ou líquida, tais como, por exemplo, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, supositórios, enemas de retenção, cremes, unguentos, loções, géis, aerossóis, ou similares, preferivelmente nas formas de dosagem unitária adequadas para a administração única de dosagens precisas.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável, incluindo comprimidos, cápsulas, "cachets", emulsões, suspensões, soluções, xaropes, elixires, sprays, bolos, losangos, pós, grânulos, e formulações de liberação sustentada. Os excipientes adequados para a administração oral incluem os graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, e os similares. No caso de comprimidos para uso oral, os veículos que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Os agentes lubri-

ficantes, tais como EStearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para a forma de uma cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando como suspensões aquosas são exigidas para o uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes de adoçamento, flavorização ou coloração podem também ser adicionados.

Em algumas modalidades, como composições tomam a forma de uma pílula, comprimido ou cápsula e, portanto, a composição pode conter junto com um ou mais inibidores de sik e/ou JAK, um diluente tal como lactose, sacarose, fosfato de dicálcio, e os similares; um desintegrante tal como amido ou derivados do mesmo; um lubrificante tal como estearato de magnésio e os similares; e/ou um aglutinante tal como um amido, goma acácia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulose e derivados dos mesmos. Um comprimido pode ser feito por qualquer processo de compressão ou moldagem conhecido por aqueles versados na técnica. Os comprimidos prensados podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada e os inibidores de sik e/ou JAK em uma forma de livre escoamento, por exemplo, um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com ingredientes acessórios, por exemplo, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, desintegrantes ou agentes de dispersão. Os comprimidos moldados podem ser feitos pela moldagem em uma máquina adequada de uma mistura dos inibidores de sik e/ou JAK em pó com qualquer veículo adequado.

Alternativamente, como composições farmacêuticas desta invenção podem estar na forma de supositórios para a administração retal. Estes podem ser preparados pela mistura do agente com um excipiente de não irritação adequado o qual é sólido à temperatura ambiente, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha, polietileno glicol (PEG), gordura dura, e/ou cocoglicerídeo hidrogenado. como composições adequadas para a administração retal podem também compreender uma unidade de enema retal contendo um ou mais inibidores de sik e/ou JAK e veículos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, 50% de etanol aquoso ou

uma solução salina aquosa) que são fisiologicamente compatíveis com o reto e/ou o cólon. A unidade de enema retal contém uma ponta aplicadora protegida por uma cobertura inerte, preferivelmente compreendida de polietileno, lubrificada com um lubrificante tal como o petrolato branco e preferivelmente protegido por uma válvula unidirecional para impedir o retrofluxo da fórmula dispensada. A unidade de enema retal é também de comprimento suficiente, preferivelmente 5,08 cm (duas polegadas), para ser inserida no cólon por meio do ânus.

As composições líquidas podem ser preparadas pela dissolução ou dispersão de um ou mais inibidores de sik e/ou JAK e opcionalmente um ou mais adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis em um veículo tal como, por exemplo, solução salina aquosa, dextrose aquosa, glicerol, etanol, e os similares, para formar uma solução ou suspensão, por exemplo, para a administração oral, tópica, ou intravenosa. como formulações farmacêuticas podem ser preparadas como suspensões líquidas ou soluções usando líquido estérila, tal como óleo, água, álcool, e combinações dos mesmos. Os tensoativos farmaceuticamente adequados, os agentes de suspensão ou os agentes de emulsificação, podems ser adicionados para a administração oral ou parenteral. como suspensões podem incluir óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de gergelim, óleo de algodão, óleo de milho e óleo de oliva. A preparação da suspensão pode também conter ésteres de ácidos graxos, tais como oleato de etila, miristato de isopropila, glicerídeos de ácido graxo e glicerídeos de ácido graxo acetilados. como formulações de suspensão podem incluir álcoois, tais como etanol, isopropil álcool, hexadecil álcool, glicerol e propileno glicol. Éteres, tais como poli(etilenoglicol), hidrocarbonetos de petróleo, tais como óleo mineral e petrolato, e água podem também ser usados nas formulações de suspensão.

As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser em uma forma tópica, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis pela aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele, ou do trato intestinal inferior. como formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas

ou órgãos. Para a administração tópica, a composição contendo um ou mais inibidores de sik e/ou JAK podem estar na forma de emulsões, loções, géis, espumas, cremês, geleias, soluções, suspensões, unguentos, e emplastros transdérmicos.

A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser efetuada em uma formulação de supositório retal (vide acima) ou em uma formulação de enema adequada. Os emplastros topicamente transdermicos podem também ser usados. Para como aplicações tópicas, como composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento adequado contendo um componente atvo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Os veículos para a administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a, óleos minerais, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera de emulsificação e água. Alternativamente, como composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Os veículos adequados incluem óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cetil ésteres, cera, cetil álcool, 2-octildodecanol, benzil álcool e água.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser também administradas por aerossol nasal ou inalação. Para a distribuição por inalação, como composições podem ser distribuídas como um pó seco ou na forma líquida por meio de um nebulizador. Tais composições são preparadas de acordo com como técnicas conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando benzil álcool ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão convencionais.

Para o uso oftálmico, como composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em isotônico, solução salina estéril com pH ajustado, ou, preferivelmente, como soluções em isotônico, solução salina estéril com pH ajustado, seja com ou sem um conservante, tal

como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, como composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento, tal como petrolato.

Para a administração parenteral, como composições podem estar na forma de soluções injetáveis estéreis e pós condicionados estéreis. Preferivelmente, como soluções injetáveis são formuladas em um pH de cerca de 4.5 a cerca de 7.5.

Formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser uma suspensão aquosa ou oleaginosa. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes de dispersão e umectação adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma soluçãoou suspensão injetável estérila em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, a solução de Ringer e a solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos estéreis são empregados convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos, tais como o ácido oleico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais como óleo de oliva ou óleo de mamona, especialmente nas suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um álcool de diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes de dispersão similares os quais são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes de emulsificação ou aumentadores de biodisponibilidade os quais são comumente usados na fabricação de sólido, líquido ou outras formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis podem ser também usados para os propósitos da formulação. Os compostos podem ser formulados para a administração parenteral por injeção tal como

por injeção de bolo ou infusão contínua. Uma forma de dosagem unitária. Uma forma de dosagem unitária para a injeção pode ser em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses.

As composições da presente invenção podem também ser providas em uma forma liofilizada. Tais composições podem incluir um tampão, por exemplo, bicarbonato, para reconstituição antes da administração, ou o tampão pode ser incluídona composição liofilizada para a reconstituição com, por exemplo, água. A composição liofiizada pode ainda compreender um vasoconstrictor adequado, por exemplo, epinefrina. A composição liofilizada pode ser provida em uma seringa, opcionalmente acondicionada em combinação com o tampão para a reconstiuição, tal que a composição reconstuida pode ser administrada imediatamente a um paciente.

Qualquer uma das formas de dosagem acima contendo quantidades eficazes está dentro das ligações da experimentação de rotina e dentro do escopo da invenção. Uma dose terapeuticamente eficaz pode variar dependendo da via de administração e da forma de dosagem. O composto ou compostos representativos da invenção é uma formulação ou exibe um índice terápêutico alto. O índice terapêutico é a razão da dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos os quais podem ser expressos como a razão entre LD_{50} e ED_{50}. A LD_{50} é a dose letal para 50% da população e a ED_{50} é a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população. A LD_{50} e a ED_{50} são determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares de mamíferos ou animais experimentais.

Além daquelas formas de dosagem representativas descritas acima, os excipientes e veículos farmaceuticamente aceitáveis e como formas de dosagem são geralmente conhecidos por aqueles versados na técnica e estão incluídos na invenção. Deve ser entendido que uma dosagem e regime de tratamento específicos para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, da idade, do peso corporal, da saúde geral, dos exo e da dieta do paciente, e do tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, julgamento do tratamento clínico e da gravidade da doença par-

ticular sendo tratada. A quantidade do (s) ingrediente (s) ativo (s) dependerá do composto em particular e de outros agentes terapêuticos, se presentes, na composição.

e. Métodos de Uso

A invenção provê métodos de inibição ou diminuição da atvidade de sik e/ou JAK assim como o tratamento ou melhoramento de um estado, sintoma, condição, distúrbio ou doença em um paciente em necessidade do mesmo associado a sik e/ou JAK (por exemplo, humana ou não humana). Em uma modalidade, o sintoma, condição, distúrbio ou doença associada a sik e/ou JAK são mediados, pelo menos em parte pela atividade de sik e/ou JAK quinase. Em modalidades mais específicas, a presente invenção provê um método para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado pelo menos em parte pela atividade de sik e/ou JAK quinase é doença cardiovascular, doença inflamatória ou autoimune.

Em uma modalidade, a invenção provê métodos para a prevenção ou tratamento de uma condição em um mamífero caracterizado por trombose indesejada compreendndo a etapa de administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção. Tais condições incluem, mas não são limitados a, reestenose, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, angina estável, angina refratória, trombose coronária oclusiva ocorrendo terapia pós-trombolítica ou angioplastia pós-coronária, uma síndrome cerebrovascular mediada trombolíticamente, derrame embólico, derrame trombótico, ataques isquêmicos transientes, trombose venosa, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, coagulopatia, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica, *tromboangiitis obliterans*, doença trombótica associada à trombocitopenia induzida por heparina, complicações trombóticas associadas à circulação extracorpória, complicações trombóticas associadas à instrumentação tais como cateterização cardíaca ou outra intravascular, bomba de balão intra-aórtica, stent coronariano ou vávula cardíaca, condições que exigem o ajuste de dispositivos protéticos, e os similares.

Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um méto-

do para o tratamento de trombose, púrpura trombocítica imune, trombocitopenia induzida por heparina, cardiomipatia dilatada, doença de células falciformes, aterosclerose, infarto do miocárdio, inflamação vascular, angina instável ou síndromes coronarianas agudas.

Em outra modalidade, a presente invenção também provê um método para o tratamento de alergia, asma, artrite reumatoide, doença mediada por célula B tal como linfoma de não-Hodgkin, síndrome de antifosfolipídeos, lúpus, psoríase, esclerose múltipla e doença de fase renal ou leucemia linfocítica crônica.

Em outra modalidade, a presente invenção provê um método para o tratamento de anemia hemolítica ou púrpura trombocitopênica immune.

Os compostos descritos aqui a seguir são inibidores potentes e/ou seletivos de JAK quinases. Como uma consequência desta atividade, os compostos podem ser usados em uma variedade de contextos *in vitro*, *in vivo*, e *ex vivo* para regular ou inibir a atividade de JAK quinase, sinalzando cascatas nas quais JAK quinases desempenham um papel, e como respostas biológicas efetuadas por tais cascatas de sinalização. Por exemplo, em uma modalidade, os compostos podem ser usados para inibir JAK quinase, seja *in vitro* ou *in vivo*, em virtualmente qualquer tipod e célula expressando a JAK quinase, tal como em células hematopoiéticas nas quais, por exemplo, JAK3 é expressa predominantemente. Elas podem ser usadas também para regular como cascatas de transdução de sinal nas quais como JAK quinases, particularmente JAK3, desempenham um PApel. Tais cascatas de transdução de sinal dependentes de JAK incluem, mas não são limitadas às cascatas de sinalização dos receptores de citocina que envolvem a cadeia gama comum, tais como, por exemplo, como cascatas de sinalização de receptor de IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, ou IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21. Os compostos podem ser usados também *in vitro* ou *in vivo* para regular e em particular para inibir, como respostas celulares ou biológicas afetadas por tais cascatas de transdução de sinal dependentes de JAK. Tais respostas celulares ou biológicas incluem, mas não são limitadas a, regulação para cima de IL-4/ramos CD23 e proliferação de célula T mediada por IL-2.

de modo importante, os compostos podem ser usados para inibir JAK quinases *in vivo* como uma abordagem terapêutica em direção ao tratamento ou prevenção de doenças mediadas, seja totalemente ou em parte, por uma atividade de JAK quinase (referida aqui a seguir como " doenças mediadas por JAK quinase"). Exemplos não limitantes de doenças mediadas por JAK quinase que podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos incluem, mas não são limitados aos a seguir: alergias; asma; doenças autoimunes tais como rejeição a transplante (por exemplo, rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas, pele, intestino delgado, intestino grosso, reação hospedeiro versus enxerto (HVGR), e reação enxerto versus hospedeiro (GVHR)), artrite reumatoide, e esclerose lateral amiotrófica; doenças autoimunes mediadas por célula T tais como esclerose múltipla, psoríase, e síndrome de Sjogren; doenças inflamatórias do tipo II tais como inflamação vascular (incluindo vasculite, arterite, aterosclerose, e doença da artéria cononária); doenças do sistema nervoso central tais como derrame cerebral; doenças pulmonares tais como *bronchitis obliteraus* e hipertensão pulmonar primária; resções de hipersensibilidade do tipi IV retardadas sólidas; e malignidades hematológicas tais como leucemia e limfomas.

Exemplos de doenças que são mediadas, pelo menos em parte, por JAK quinases que podem ser tratadas ou prevenidas de acordo com os métodos incluem, mas não são limitados a, alergias, asma, doenças autoimunes tais como rejeição a transplante (por exemplo, rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas, pele, reação hospedeiro versus enxerto (HVGR), etc.), artrite reumatoide, e esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, psoríase e síndrome de Sjogren, Doença inflamatória do tipo II tais como inflamação vascular (incluindo vasculite, aterite, aterosclerose e doença da artéria coronária) ou outras doenças inflamatórias tais como osteoartrite, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença do intestino inflamatória idiopática, síndrome do intestino irritável, cólon espástico, cicatrização de baixo grau (por exemplo, escleroderma, fibrose aumentada, queloides, cicatrizes pós-cirurgias, fibrose pulmonar, espasmos vasculares, enxaqueca, dano por reperfusão e infarto pós-miocárdio), e complexo ou sín-

drome de sica, doenças do sistema nervoso central tais como derrame cerebral, doenças pulmonares tais como *bronchitis obliterous* e hipertensão primária e pulmonar primária, hipersensibilidade do tipi IV mediada por célula ou retardada e malignidades hematológicas e sólidas tais como leucemias e linfomas.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de inibição de uma atividade de uma JAK quinase, compreendendo o contato de uma JAK quinasecom uma quantidade de um composto eficaz para inibir uma atividade da JAK quinase, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção. Em certas modalidades dos métodos descritos aqui a seguir, o método é realizado *in vivo*.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de inibição de uma atividade de uma JAK quinase, compreendendo contatar in vitro uma JAK3 quinase com uma quantidade de um composto eficaz para inibir uma atividade da uma atividade da JAK quinase, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção.

Em uma modalidade específica, os compostos podem ser usados para tratar e/ou prevenir uma rejeição em recipientes transplantados com órgão e/ou tecido (isto é, para tratar e/ou prevenir a rejeição a aloenxerto). Aloenxertos podem ser rejeitados seja através de uma reação mediada por célula ou imune humoral do recipiente contra os antigenos do transplante (histocompabilidade) presentes sobre como membranas das células doadoras. Os antígenos mais fortes são governados por um complexo de locais genéticos denominados antígenos do grupo de leucócito humano A (HLA). Junto com os antígenos dos grupos sanguíneos ABO, eles são os antígenos de transplante principais detectáveis nos seres humanos.

A rejeição após o transplante pode ser geralmente decomposta em três categorias: hiperaguda, que ocorre horas a dias após o transplante; aguda, que ocorre dias a meses após o transplante; e a crônica, que ocorre meses a anos após o transplante.

A rejeição hiperaguda é causada principalmente pela produção de anticorpos hospedeiros que atacam o tecido d enxerto. Em uma reação

de rejjeição hiperaguda, os anticorpos são observados no transplante vascular logo após o transplante. Pouco tempo depoius disso, a coagulação vascular ocorre, levando à isquemia, necrose eventuale morte. O infarto do enxerto é não responsivo às terapias imunossupressoras conhecidas. Visto que os antígenos de HLA podem ser identificados in vitro, a triagem pré-transplante é usada para reduzir significativamente a rejeição hiperaguda. Como uma consequência desta triagem, a rejeição hiperaguda é relativamente incomum hoje em dia.

Ensina-se que a rejeição aguda é mediada pelo acúmulo de células específicas de antígeno no tecido do enxerto. A reação imune mediada por célula T contra estes antígenos (isto é, HVGR ou GVHR) é o principal mecanismo da rejeição aguda. O acúmulo destas células leva ao dano do tecido do enxerto. Acredita-se que ambas como células T CD4+ helper e como células T CD8+ citotóxicas estão envolvidas no processo e que o antígeno é apresentado pelo doador e células dendríticas do hospedeiro. como células T CD4+ helper ajudam a recrutar outras células efetoras, tais como os macrófagos e os eosinófilos, para o enxerto. O acesso às cascatas de transdução de sinal de ativação de célula T (por exemplo, cascatas CD28, CD40L, e CD2) tamvém está envolvido.

A rejeição aguda mediada por célula pode ser revertida em muitos casos pela intensificação da imunoterapia. Após a bem-sucedida reversão, os elementos danificados gravemente da ferida do enxerto pela fibrose e o restante do enxerto parece normal. Após a resolução da rejeição aguda, como dosagens de fármacos imunossupressores podem ser reduzidas a níveis muito baixos.

A rejeição crônica, a qual é um problema particular nos transplantes renais, frequentemente progride insidiosamente a despeito a terapia imunossupressora aumentada. Ensina-se que é devido, em grande parte, à hipersensibilidade do tipo IV mediada por célula. O perfil patológico difere daquele da rejeição aguda. O endotélio arterial está principalmente envolvido com extensa proliferação que pode gradualmente fechar o lúmen do vaso, levando à isquemia, fibrose, uma intima espessa, e mudanças ateroscleróti-

cas. A rejeição crônica é principalmente devido à obliteração progressiva da vasculatura de enxerto e se assemelha a um processo vasculítico lento.

Na hipersensibilidade do tipo IV, como células T CD8 citotóxicas e como células T CD4 helper reconhecem tanto o antígeno sintetizado intracelular ou extracelular quando ele é complexado, respectivamente, com como moléculas de MHC de classe I ou de classe II. A função dos macrófagos como células que apresentam antígeno e liberam IL-1, a qual promove a proliferação de células T helper. como células T helper liberam interferon gama e IL-2, os quais juntos regulam como reações de hiperatividade retardadas mediadas pela ativação do macrófago e a imunidade mediada pelas células T. No caso de transplante de órgãos, como células T citotóxicas destroem como células de enxerto em contato.

Visto que JAK quinases desempenham um papel crítico na ativação das células T, os compostos descritos aqui a seguir podem ser usados para tratar e/ou prevenir muitos aspectos de rejeição de transplante, e são particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de reações de rejeição que são mediadas, pelo menos em parte, pelas células T, tais como HVGR ou GVHR. Os compostos podem ser usados também para tratar e/ou prevenir a rejeição crônica nos recipientes transplantados e, em particular, nos recipientes transplantados renais. O composto também pode ser administrado a um tecido ou um órgão antes do transplante do tecido ou do órgão no receptor de transplante.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento de uma doença autoimune mediada por célula T, compreendendo a administração a um paciente que sofre de tal doença autoimune de uma quantidade de um composto eficaz para tratar a doença autoimune em que o composto é selecionado dos compostos da invenção. Em certas modalidades dos métodos, a doença autoimune é esclerose múltipla (MS), psoríase, ou síndrome de Sjogran. Tais doenças autoimunes incluem, mas não são limitadas àquelas doenças autoimunes que são frequentemente designadas como distúrbios autoimunes do tipo de célula única ou de órgão único e aquelas doenças autoimunes que são frequentemente designadas como en-

volvendo distúrbios autoimunes sistêmicos. Os exemplos não limitantes de doenças frequentemente designadas como distúrbios autoimunes do tipo de célula única ou de órgão único incluem: tiroidite de Hashimoto, anemia hemolítica autoimune, gastrite atrófica autoimune de anemia perniciosa, encefalomielite autoimune, orquite autoimune, doença do bom pasto ("Goodpasture"), trombocitopenia autoimune, oftalmia simpática, miastenia gravis, doença de Graves, cirrose biliar primária, hepatite agressiva crônica, colite ulcerativa e glomerulopatia membranosa. Exemplos não limitantes de doenças frequentemente designadas como envolvendo os distúrbios autoimune sistêmicos incluem: eritematose de lúpus sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiosite-dermatomiosite, esclerose sistêmica, poliarterite nodosa, esclerose múltipla e fenfigoide bolosa. como doenças autoimunes adicionais, como quais podem ser baseadas em célula beta (humoral) ou baseadas em célula T, incluem síndrome de Cogan, espondilite anquilosante, granulomatose de Wegener, alopecia autoimune, diabetes de inicio juvenil ou do tipo I, e tiroidite.

Os tipos de doenças autoimunes que podem ser tratadas ou prevenidas com tais profármacos geralmente incluem aqueles distúrbios envolvendo o dano ao tecido que ocorre como um resultado de uma resposta humoral e/ou mediada por célula a imunógenos ou antígenos de origem endógena e/ou exógena. Tais doenças são frequentemente referidas como doenças envolvendo como reações de hipersensibilidade nonanafiláticas (isto é, do tipo II, do tipo III e/ou do tipo IV).

As reações de hipersensibilidade do tipo I geralmente ocorrem como resultado da liberação de substâncias farmacologicamente ativas, tais como histamina, de mastócitos ou eosinófilos após o contato com um antígeno exógeno específico. Como mencionado acima, tais reações do tipo I desempenham um papel em numerosas doenças, incluindo asma alérgica, rinite alérgica, etc.

As reações de hipersensibilidade do tipo II (também referidas como reações de hipersensibilidade citotóxicas, dependentes de complemento citolítico ou estimuladoras de célula) resultam quando como imuno-

globulinas reagem com componentes antigênicos de células ou tecido, ou com um antígeno ou hapteno que se tornou intimamente acoplado às células ou tecido. como doenças que são comumentemente associadas às reações de hipersensibilidade do tipo II incluem, mas não são limitadas a, anemia hemolítica autoimune, *eritroblastosis fetalis* e doença do bom pastor.

As reações de hipersensibilidade do tipo III, (também referidas como reações de hipersensibilidade complexas, complexas solúveis, ou complexas imunes) resultam de deposição de complexos de antígeno-imunoglobulina circulantes solúveis em vasos ou em tecidos, com reações inflamatórias agudas acompanhantes no local da deposição do complexo imune. Os exemplos não limitantes de doenças com reação do tipo III protótipicas incluem a reação de Artus, artrite reumatoide, doença do soro, eritematose do lúpus sistêmico, certos tipos de glomerulonefrite, esclerose múltipla e penfigoide bolhoso.

As reações de hipersensibilidade do tipo IV (frequentemente denominadas reações de hipersensibilidade celulares, mediadas por célula, retardadas, ou do tipo tuberculina) são causadas por linfócitos T sensibilizados os quais resultam do contato com um antígeno específico. Os exemplos não limitantes de doenças citadas como envolvendo como reações do tipo IV são dermatite de contato e rejeição de aloenxerto.

As doenças autoimunes associadas com qualquer das reações de hipersensibilidade não-anafiláticas acima podem ser tratadas ou prevenidas com os profármacos de acordo com como fórmulas estruturais (I) e (Ia). Em particular, os métodos podem ser usados para tratar ou prevenir aquelas doenças autoimunes frequentemente caracterizadas como distúrbios autoimunes do tipo de célula única ou de órgão único incluindo, mas não limitado a: tiroidite de Hashimoto, anemia hemolítica autoimune, gastrite atrófica autoimune de anemia perniciosa, encefalomielite autoimune, orquite autoimune, doença do bom pasto ("Goodpasture"), trombocitopenia autoimune, oftalmia simpática, miastenia gravis, doença de Graves, cirrose biliar primária, hepatite agressiva crônica, colite ulcerativa e glomerulopatia membranosa bem como aquelas doenças autoimunes frequentemente caracterizadas co-

mo envolvendo distúrbio autoimunesistêmico, os quais incluem, mas não são limitados a: eritematose de lúpus sistêmico (SLE), artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiosite-dermatomiosite, esclerose sistêmica, poliarterite nodosa, esclerose múltipla e penfigoide bolhoso.

Será apreciado por aqueles versados na técnica que muitas das doenças autoimunes listadas acima estão associadas a graves sintomas, cuja melhoria provê benefício terapêutico significativo mesmo em casos onde a doença autoimune sobrejacente não pode ser melhorada.

A terapia usando os compostos descritos aqui a seguir pode ser aplicada sozinha ou pode ser aplicada em combinação com ou adjuntiva a outras terapias imunossupressoras comuns, tais como, por exemplo, a seguir: mercaptopurina; corticosteroides tais como prednisona; metilprednisolona e prednisolona; agentes alquilantes tais comoc ciclofosfamida; inibidores de calcineurin tais como ciclosporina, sirolimus, e tacrolimus; inibidores de monofosfato desidrogenase de inosina (IMPDH) tais como micofenolato, micofenolato mofetila, e azatioprina; e agentes designados para suprimir a imunidade celular, enquanto deixando a resposta imunológica humoral do recipiente intacta, incluindo vários anticorpos (por exemplo, globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimócito (ATG), anticorpos monoclonais anticélula T (OKT3)) e irradiação. Esses vários agentes podem ser usados de acordo com suas dosagens padrão e ou comum, como especificado na informação de prescrição acompanhante nas formas comercialmente disponíveis dos fármacos (vide também: a informação de prescrição na edição de 2006 do The Phisician's Desk Reference), cujas descrições são incorporadas aqui a seguir por referência. Azatioprina é atualmente disponível de Salix Pharmaceuticals, Inc., sob o nome comercial AZASAN; mercaptopurina é atualmente disponível de Gate Pharmaceuticals, Inc., sob o nome comercial PURINETOL; prednisona e prednisolona são atualmente disponíveis de Roxane Laboratories, Inc.; Metil prednisolona é atualmente disponível de Pfizer; sirolimus (rapamicin) é atualmente disponível de Wiet-Aierst sob o nome comercial RAPAMUNE; tacrolimus é atualmente disponível de Fujisawa sob o nome comercial PROGRAF; ciclosporina é atualmente disponível de Novartis

sob o nome comercial SANDIMMUNE e de Abbott sob o nome comercial GENGRAF; inibidores de IMPDH tais como micofenolato mofetila em ácido icofenólico são atualmente disponíveis de Roche sob o nome comercial CELLCEPT e de Novartis sob o nome comercial MIFORTIC; azatioprina é atualmente disponível de Glaxo Smit Kline sob o nome comercial IMURAN; e anticorpos são atualmente disponíveis de Orto Biotech sob o nome comercial ORTOCLONE, de Novartis sob o nome comercial SIMULECT (basiliximab), e de Roche sob o nome comercial ZENAPAX (daclizumab).

Em outra modalidade, os compostos poderiam ser administrados em combinação ou adjuntamente com um inibidor de uma sik quinase. sik quinase é a tirosina quinase conhecida por desempenhar um papel principal na sinalização do receptor de Fci, assim como em outras cascatas de sinalização, tais como aquelas envolvendo a sinalização do receptor de célula B (Turner et al., (2000), Immunology Today 21:148-154) e como integrinas beta(1), beta (2), e beta (3) em neutrófilos (Mocsai et al., (2002), Immunity 16:547-558). Por exemplo, sik quinase desempenha um papel pivotal na sinalização do receptor de IgE de alta afinidade em mastócitos que leva à ativação e subsequente liberação de mediadores químicos múltiplos que disparam ataques alérgicos. No entanto, diferente das JAK quinases, como quais ajudam a regular os caminhos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo IV retardadas ou mediadas por célula, sik quinase ajuda a regular os caminhos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo I mediadas por IgE imediatas. Certos compostos que afetam o caminho de sik podem ou não podem afetar os caminhos de JAK.

Os compostos inibidores de sik adequados são descritos, por exemplo, em Ser. No. 10/355,543 depositado em Jan. 31, 2003 (publicação no. 2004/0029902); WO 03/063794; Ser. No. 10/631,029 depositado em Jul. 29, 2003; WO 2004/014382; Ser. No. 10/903,263 depositado em Jul. 30, 2004; PCT/US2004/24716 depositado em Jul. 30, 2004 (WO005/016893); Ser. No. 10/903,870 depositado em Jul. 30, 2004; PCT/US2004/24920 depositado em Jul. 30, 2004; Ser. No. 60/630,808 depositado em Nov. 24, 2004; Ser. No. 60/645,424 depositado em Jan. 19, 2005; e Ser. No.

60/654,620, depositado em Feb. 18, 2005, cujas descrições são incorporadas aqui a seguir por referência. O descrito aqui a seguir e os compostos inibidores de sik poderiam ser usados sozinhos ou em combinação com um ou mais tratamentos de rejeição de transplante convencionais, como descrito acima.

Em uma modalidade específica, os compostos podem ser usados para tratar ou prevenir estas doenças em pacientes que são inicialmente não responsivos (resistentes) a ou que se tornam não responsivos ao tratamento com um composto inibidor de sik ou um dos outros tratamentos atuais para a doença particular. Os compostos poderiam também ser usados em combinação com compostos inibidores de sik em pacientes que são resistentes ou não responsivos a sik. Os compostos inibidores de sik adequados com os quais os compostos podem ser administrados são providos infra.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento de uma doença autoimune mediada por célula T, compreendendo a administração a um paciente que sofre de tal doença autoimune de uma quantidade de um composto eficaz para tratar a doença autoimune em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir, e o composto é administrado em combinação com ou adjuntivamente a um composto que inibe a sik quinase com uma IC_{50} na faixa de pelo menos 10 μM.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratar ou prevenir a rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, compreendendo a administração ao receptor transplantado de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir. Em uma modalidade adicional, o composto é administrado a um tecido ou um órgão antes do transplante do tecido ou órgão no receptor transplantado.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor transplantado, no qual a rejeição é rejeição aguda, compreendendo a

administração ao receptor transplantado de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição, em que o composto é selecionado dos compostos da invenção.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor transplantado, no qual a rejeição é rejeição crônica, compreendendo a administração ao receptor transplantado de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição, em que o composto é selecionado dos compostos da invenção.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor transplantado, no qual a rejeição é mediada por HVGR ou GVHR, compreendendo a administração ao receptor transplantado de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, no qual o transplante do aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado, e um pulmão, compreendendo a administração ao receptor de transplante de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, no qual o transplante de aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado, e um pulmão, compreendendo a administração ao receptor de transplante de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir, nos quais o composto é administrado em combinação com ou adjuntivamente a outro imunossupressor.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de trata-

mento ou prevenção da rejeição de transplante de aloenxerto em um receptor de transplante, no qual o transplante de aloenxerto é selecionado de um rim, um coração, um fígado, e um pulmão, compreendendo a administração ao receptor de transplante de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a rejeição, em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir, nos quais o composto é administrado em combinação com ou adjuntivamente a outro imunossupressor, no qual o imunossupressor é selecionado de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, um inibidor de IMPDH, micofenolato, micofanolato mofetila, um anticorpo anticélula T, e OKT3.

Os compostos descritos aqui a seguir são moderadores de citocina de sinalização de IL-4. Como uma consequência, os compostos poderiam tornar lenta a resposta das reações de hipersensibilidade do tipo I. Portanto, em uma modalidade específica, os compostos poderiam ser usados para tratar tais reações e, portanto, como doenças associaadas com, mediada por, ou causadas por tais reações de hipersensibilidade (por exemplo, alergias), profilaticamente. Por exemplo, um sofredor de elergia poderia tomar um ou mais dos compostos seletivos de JAK descritos aqui a seguir antes da exposição esperada a elérgenos para retardar o início ou progresso de, ou eliminar de uma vez, uma resposta elérgica.

Quando usados para tratar ou prevenir tais doenças, os compostos podem ser administrados sozinhos, como misturas de um ou mais compostos, ou em mistura ou combinação com outros agentes úteis para tratar tais doenças e/ou os sintomas associados a tais doenças. Os compostos podem também ser administrados em mistura ou em combinação com agentes úteis para tratar outros distúrbios ou malignidades, tais como esteroides, estabilizantes de membrana, inibidores de 5-lipoxigenase (5LO), síntese de leucotrieno e inibidores de receptor, inibidores de troca de isótipos de IgE ou síntese de IgE, troca de isótipo de IgG ou síntese de IgG, beta.-agonistas, inibidores de triptase, aspirina, inibidores de ciclo-oxigenase (COX), metotrexato, fármacos anti-TNF, anticorpo anti CD20, inibidores de PD4, inibidores de p38, inibidores de PDE4, e anti-histaminas, para nomear alguns. Os

compostos podem ser administrados *per se* na forma de profármacos oru como composições farmacêuticas, compreendendo um composto ativo ou profármaco.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, a qual é profilaticamente prática, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a reação de hipersensibilidade, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui a seguir, e é administrado antes da exposição a um alérgeno.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de inibição de uma cascata de transdução de sinal na qual a JAK3 quinase desempenha um papel, compreendendo o cotato de uma célula que expresas um receptor envolvido em tal cascata de sinalização com um composto em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por JAK quinase, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK quinase, em que o composto é selecionado dos compostos desta invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por JAK quinase, na qual a doença mediada por JAK é HVGR ou GVHR, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou

prevenir a doença mediada por JAK quinase, em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por JAK quinase, na qual a doença mediada por JAK é rejeição de aloenxerto aguda, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK quinase, em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir.

Em outra modalidade, esta invenção provê um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por syk e/ou JAK quinase, na qual a doença mediada por JAK é rejeição de aloenxerto aguda, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade de composto eficaz para tratar ou prevenir a doença mediada por JAK quinase, em que o composto é selecionado dos compostos da invenção, como descrito aqui a seguir.

Compostos ativos da invenção tipicamente inibem o caminho de sik e/ou JAK/Stat. A atividade de um composto especificado como um inibidor de uma sik e/ou JAK quinase pode ser avaliada *in vitro* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, atividade de um composto especificado pode ser testada em em ensaio celular.

"Distúrbio proliferativo celular" refere-se a um distúrbio caracterizado por proliferação anormal de células. Um distúrbio proliferativo não implica qualquer limitação com relação à taxa de crescimento célular, mas meramente indica perda de controles normais que afetam o crescimento e a divisão celular. Portanto, em algumas modalidades, como células de um distúrbio proliferativo podem ter como mesmas taxas de divisão celular que como células normais, mas não respondem a sinais que limitam tal crescimento. Dentro do âmbito de "distúrbio proliferativo celular" é neoplasma ou tumor, que é um crescimento anormal de tecido. Câncer refere-se a qualquer de vários neoplasmas malignos caracterizados pela proliferação de células que têm a capacidade de invadir o tecido circundante e/ou metastatisar os novos locais de colonização.

Geralmente, os distúrbios proliferativos celulares tratáveis com os compostos descritos aqui a seguir referem-se a qualquer distúrbio carcterizado pela proliferação celular aberrante. Estes incluem vários tumores e cânceres, benignos ou malignos, metastáticos ou não metastáticos. Como propriedades específicas dos cânceres tais como invasividade do tecido ou metástase podem ser marcadas usando os métodos descritos aqui a seguir. Os distúrbios proliferativos celulares incluem uma variedade de cânceres, incluindo, dentre outros, câncer ovariano, câncer renal, câncer gastrointestinal, câncer de rim, câncer de bexiga, câncer pancreático, carcinoma escamoso do pulmão, e adenocarcinoma.

Em algumas modalidades, os distúrbios proliferativos celulares tratados são um neoplasma hematopoiético, que é o crescimento aberrante de células do sistema hematopoiético. Malignidades hematopoiéticas podem ter suas origens em células tronco progenitoras pluripotentes, multipotentes, células progenitoras comprometidas oligopotentes, cálulas precursoras, e céluals terminalmente diferenciadas envolvidas em hematopoiese. Acredita-se que algumas malignidades hematológicas surjam das células tronco hematopoiéticas, como quais têm a capacidade de autorrenovação. Por exemplo, como células capazes de desenvolver substipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) (Cintia K. Hahn, Kennet N. Ross, Rose M. Kakoza, Steven Karr, Jinian Du, Shao-E Ong, Todd R. Golub, Kimberli Stegmaier, Sik is a new target for AML differentiation, Blood, 2007, 110, Abstract 209) mediante o transplante exibem os marcadores de superfície celular das células-tronco hematopoiéticas, implicando nas células tronco hematopoiéticas como a fonte de células leucêmicas. Os blastócitos que não têm um marcador ceular característica de células tronco hematopoiéticas parece ser incapaz de estabelecer tumores mediante o transplante (Blaire et al., 1997, Blood 89:3104-3112). A origem da célula-tronco de certas malignidades hematológicas também encontra suporte na observação de que anormalidades cromossomais específicas associadas a tipos particulares de leucemia podem ser encontradas em células normais da linhagem hematopoiética assim como blastócitos leucêmicos. Por exemplo, a translocação recíproca

t(9q34;22q11) associada a aproximadamente 95% de leucemia mielogenosa crônica parece estar presente em células da linhagem mieloide, eritroide, e linfoide, sugerindo que a aberração cromossômica se origina nas células tronco hematopoiéticas. Um subgrupo de células em certos tipos de CML exibe o fenótipo de marcador de célula de células-tronco hematopoieticas.

Embora neoplasmas hematopoiéticos frequentemente se originem de células-tronco, células progenitoras comprometidas ou células mais teminalmente diferenciadas de uma linhagem em desenvolvimento podem também ser a fonte de algumas leucemias. Por exemplo, a expressão forçada da proteína de fusão Bcr/Abl (associada à leucemia mieloginosa crônica) células de progenitor mieloide comum ou de progenitor de granulótcito/macrófago produz uma condição do tipo leucemia. Além disso, algumas aberrações cromossômicas associadas a subtipos de leucemia não são encontradas na população celular com um fenótipo marcador de células tronco hematopoiéticas, mas são encontradas em uma população celular exibindo marcadores de um estado mais diferenciado do caminho hematopoiético (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). Portanto, enquanto células progenitoras comprometidas e outras células diferenciadas podem ter apenas um potencial limitado para divisão celular, células leucêmicas podem ter adquirido a capacidade de crescer desreguladamente, em alguns casos imitando como características de autorrenovação das células tronco hematopoiéticas (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

Em algumas modalidades, o neoplasma hematopoiético tratado é um neoplasma linfoide, onde como células anormais são derivadas de e/ou exibem o fenótipo característico das células da linhagem linfoide. Os neoplasmas linfoides podem ser subdivididos em neoplasmas da célula B, T e neoplasmas da célula NK, e linfoma de Hodgkin. Os neoplasmas da célula B podem ser ainda subdivididos em neoplasma da célula B precursora e neoplasma da célula B madura/periférica. Os neoplasmas da célula B exemplares são leucemia/linfoma B-linfoblástico precursor (leucemia linfoblástica aguda de cálula B precursora), enquanto neoplasmas da célula B maduros/periféricos exemplares são linfoma linfocítico pequeno / leucemia linfocí-

tica crônica de célula B, leucemia pró-linfocítica da célula B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de célula B de zona marginal esplênica, leucemia celular cabeluda, mieloma/plasmacitoma de célula plasmática, linfoma de célula B de zona extranodal marginal de tipo MALT, linfoma de célula B de zona nodal marginal, linfoma folicular, linfoma de célula do manto, linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula B grande mediastinal, linfoma de efusão primária, e linfoma de Burkitt/leucemia de célula de Burkitt. Os neoplasmas de célula T e célula Nk são ainda subdivididos em neoplasma de célula T precursora e neoplasmas de cálula T maduros (periféricos). O neoplasma de célula T precursor exemplar é linfoma/leucemia T-linfoblástica precursora (leucemia linfoblástica aguda de célula T precursora), enquanto os neoplasmas de célula T maduros exemplares (periféricos) são leucemia pró-linfocítica de célula T, leucemia linfocítica granular de célula T, leucemia de célula NK agressiva, linfoma/leucemia de célula T adulta (HTLV-1), linfoma de célula NK/T extranodal, linfoma de célula T do tipo nasal, linfoma de célula T do tipo enteropatia, linfoma de célula T hepatoesplênica gama-delta, linfoma de célula T do tipo paniculite subcutânea, síndrome de *Micosis fungoides/Sezari*, linfoma de célula grande anaplásica, célula T/nula, linfoma de célula T do tipo cutâneo primário, periférico, não caracterizado de outra forma, linfoma de célula T angioimunoblástico, linfoma de célula grande anaplásico, célula T/nula, tipo sistêmico primário. O terceiro membro de neoplasmas linfoides é o linfoma de Hodgkin, também referido como doença de Hodgkin. A diagnose exemplar desta classe que pode ser tratada com os compostos incluem, dentre eles, linfoma de Hodgkin predominante de linfócito nodular, e várias formas clássicas de doença de Hodgkin, membros exemplares dos quais são linfoma de Hodgkin de esclerose nodular (graus 1 e 2), linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócito, linfoma de Hodgkin com celularidade mista, e linfoma de Hodgkin de depleção de linfócito. Em várias modalidades, qualquer um dos neoplasmas linfoides que são associados à atividade aberrante de JAK podem ser tratados com os coompostos inibidores de sik e/ou JAK.

Em algumas modalidades, o neoplasma hematopoiético tratado

é um neoplasma mieloide. Este grupo compreende uma grande classe de distúrbios proliferativos celulares envolvendo ou exibindo o fenótipo característico das células da linhagem mieloide. Os neoplasmas mieloides podem ser subdivididos em doenças mieloproliferativas, doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas, e leucemias mieloides agudas. como doenças mieloproliferativas exemplares são leucemia mielogenosa crônica (por exemplo, Philadelphia chromosome positive (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica/síndrome hipereosinofílica, mielofibrose idiopática crônica, policitemia vera, e trombocitemia essencial. como doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas exemplares são leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielogenosa crônica atípica, e leucemia mielomonocítica juvenila. como síndromes mielodisplásicas exemplares são anemia refratária, com sideroblastos em anéis e sem sideroblastos em anéis, citopenia refratária (síndrome mielodisplásica) com displasia de multilinhagem, anemia refratária (síndrome mielodisplástica) com blastos em excesso, síndrome 5q, e síndrome mielodisplásica. Em várias modalidades, qualquer um dos neoplasmas mieloides que são associados com atividade aberrante de sik e/ou JAK pode ser tratado com os compostos inibidores de sik e/ou JAK.

Em algumas modalidades, os compostos podem ser usados para tratar leucemias mieloides agudas (AML), os quais representam uma grande classe de neoplasmas mieloides tendo sua própria subdivisão de distúrbios. Estas subdivisões incluem, dentre outros, AMLs com translocações citogenéticas recorrentes, AML com displasia multilinhagem, e outras AML não categorizadas de outra forma. AMLs exemplares com translocações citogenéticas recorrentes incluem, dentre outros, AML com t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alpha)/ETO, leucemia pró-mielocítica aguda (AML com t(15;17)(q22;q11-12) e variantes, PML/RAR-alfa), AML com eosinófilos de medula óssea anormal (inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q11), CBFb/MIH11X), e AML com anormalidades 11q23 (MLL). AML exemplares com displasia multilinhagem são aquelas que são associadas com ou sem anterior síndrome mielodisplásica. Outras leucemias mieloides agudas não

classificadas dentro de qualquer grupo limitável incluem, AML minimamente diferenciadas, AML sem maturação, AML com maturação, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megcariocítica aguda, leucemia basofílica aguda, e panmielose aguda com mielofibrose.

"Tratamento" dentro do contexto da invenção significa um alívio de sintomas associados a um distúrbio ou doença, ou interrupção de progressão adicional ou agravamento daqueles sintomas, ou prevenção ou profilaxia da doença ou distúrbio.

O termo "mamífero" inclui organismos que expressam sik e/ou JAK. Exemplos de mamíferos incluem camundongos, ratos, vacas, ovelhas, porcos, cabras, cavalos, ursos, macacos, cachorros, gatos e, preferencialmente, seres humanos. Organismos transgênicos que expressam sik e/ou JAK também estão incluídos nesta definição.

Os métodos inventivos compreendem administrar uma quantidade eficaz de composto ou composição descrita aqui para mamífero ou animal não mamífero. Como usado aqui a seguir, "quantidade eficaz" do composto ou composição da invenção incluem aquelas quantidades que antagonizam ou inibem sik e/ou JAK. A quantidade que antagoniza ou inibe sik e/ou JAK é detectada, por exemplo, por qualquer teste capaz de determinar atividades de sik e/ou JAK, incluindo um método de teste ilustrativo como descrito abaixo. Quantidades eficazes podem também incluir aquelas quantidades que aliviam sintomas de distúrbio associado aos inibidores de sik e/ou JAK. Consequentemente, "antagonistas de sik" ou "antagonistas de JAK" inclui compostos que interagem com sik e/ou JAK, respectivamente, e modulam, por exemplo, inibem ou diminuem, a habilidade de um segundo composto, por exemplo outros ligantes de sik e/ou JAK, de interagir com sik e/ou JAK, respectivamente. Os compostos de ligação de sik e/ou JAK são preferivelmente antagonistas de sik ou JAK, respectivamente. A linguagem "composto de ligação de sik" e "composto de ligação de JAK" (por exemplo, exibe ligação de afinidade ao receptor) incluem aqueles compostos que interagem com sik ou JAK resultando na modulação de atividade de sik ou JAK, res-

pectivamente. Compostos de ligação de sik e/ou JAK podem ser identificados usando um *in vitro* (por exemplo, células e não células base) ou o método *in vivo*. Uma descrição do método *in vitro* é fornecida abaixo.

A quantidade de composto presente nos métodos e nas composições descritos aqui devem ser suficientes para causar uma diminuição detectável na severidade do distúrbio, como medido por qualquer um dos testes descritos nos exemplos. A quantidade de modulador de sik e/ou JAK necessário dependerá da efetividade do modulador para o dado tipo celular e o período de tempo requerido para tratar o distúrbio. Em determinadas modalidades, como composições dessa invenção podem comprometer outro agente terapêutico. Quando um segundo agente é usado, o segundo agente pode ser administrado tanto como uma forma de dosagem separada ou como quanto como uma parte de uma única forma de dosagem com os compostos ou composições dessa invenção.

Enquanto um ou mais compostos inventivos podem ser usados em uma aplicação de monoterapia para tratar um distúrbio, doença ou sintoma, eles também podem ser usados na terapia de combinação, em que o uso do composto inventivo ou composição (agente terapêutico) é combinado com o uso de um ou mais agentes terapêuticos para tratar o mesmo e/ou outros tipos de distúrbios, sintomas e doenças. Terapia de combinação inclui administração de dois ou mais agentes terapêuticos concomitantemente ou sequencialmente. Os agentes podem ser administrados em qualquer ordem. Alternativamente, os múltiplos agentes terapêuticos podem ser combinados em uma única composição que pode ser administrada para o paciente. Por exemplo, uma única composição farmacêutica pode compreender o composto ou sal farmaceuticamente aceitável, éster ou profármaco dos mesmos de acordo com a fórmula I, outro agente terapêutico (por exemplo, metotrexato) ou um sal, éster ou profármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um excipiente farmaceuticamente aceitável ou veículo.

A invenção compreende um composto tendo a fórmula I, um método para fazer um composto inventivo, um método para fazer uma composição farmacêutica de pelo menos um composto inventivo e pelo menos um

veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, e um método de usar um ou mais compostos inventivos para tratar uma variedade de distúrbios, sintomas e doenças (por exemplo, inflamatória, autoimune, neurológica, neurodegenerativa, oncológica e cardiovascular), tais como RA, osteoartrite, síndrome do intestino irritável (IBD), asma, doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD) e MS. Os compostos inventivos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e/ou composições neutras podem ser formuladas juntas com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável, e a composição resultante pode ser administrada *in vivo* aos mamíferos, tais como homens, mulheres e animais, para tratar uma variedade de distúrbios, sintomas e doenças. Adicionalmente, os compostos inventivos podem ser usados para preparar um medicamento que é útil para tratar uma variedade de distúrbios, sintomas e doenças.

Todos os compostos da presente invenção são inibidores potentes de sik e/ou JAK quinases, exibindo IC50s no ensaio respectivo na faixa de menos do que 5 μM, com a maioria estando na faixa nanomolar, e várias na subnanomolar. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção podem ser inibidores "duais" sik/JAK pelo fato de que eles inibem ambas sik e JAK quinase até certo grau. Em outras modalidades, os compostos da presente invenção podem inibir seletivamente sik quinase, mas não apreciavelmente inibir um ou mais JAK quinases. Em outras modalidades, os compostos da presente invenção podem inibir seletivamente JAK quinase, mas não apreciavelmente inibir um ou mais sik quinases.

f. Kits

Ainda outro aspecto desta invenção é prover um kit compreendendo recipientes separados em um pacote único, em que os compostos farmacêuticos da invenção, composições e/ou sais dos mesmos são usados em combinação com veículos farmaceuticamente aceitáveis para tratar estados, distúrbios, sintomas e doenças onde sik e/ou JAK desempenha um papel.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são oferecidos para ilustrar, mas não para

limitar, a invenção reivindicada.

Os materiais de partida e reagentes usados na preparação destes compostos geralmente estão disponíveis de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica seguindo procedimentos determinados em referências tais como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Sintesis; Wiley & Sons: New Iork, 1967-2004, Volumes 1-22; Rodd's Chemistry of Carbon Compostos, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 e Supplementals; e Organic Reactions, Wiley & Sons: New Iork, 2005, Volumes 1-65.

Os materiais de partidas e os intermediários dos esquemas de reação sintéticos podem ser isolados e purificados se desejado usando técnicas convencionais incluindo, mas não limitado a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e os similares. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificado em contrário, como reações descritas aqui a seguir preferivelmente são conduzidas sob uma atmosfera inerte à pressão atmosférica em uma faixa de temperatura de reação de cerca de -78°C a cerca de 150°C, mais preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 125°C, e mais preferivelmente e convenientemente em cerca de temperatura ambiente (ou local), por exemplo, cerca de 20°C a cerca de 75°C.

Referindo-se aos exemplos que se seguem, os compostos da presente invenção foram sintetizados usando os métodos descritos aqui a seguir, ou outros métodos, os quais são bem conhecidos na técnica.

Os compostos e/ou intermediários podem ser caracterizados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) usando um sistema de cromatografia Waters Alliance comb um módulo de separação 2695 (Milford, Mass.). como colunas anlíticas podem ser colunas C-18 SpeedROD RP-18E de Merck KGaA (Darmstadt, Germani). Alternativamente, a caracterização pode ser realizada usando um sistema Waters Unity (UPLC) com colunas Waters Acquity UPLC BEH C-18 2.1 mm x 15 mm. Um gradiente de eluição pode ser usado, típicamente partindo de 5 % de acetonitrila/95% de água e

progredindo para 95% de acetonitrila por um período de 5 minutos para o sistema Alliance e 1 minuto para o sistema Acquiti. Todos os solventes podem conter 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA). Compostos podem ser detectados por absorção de luz ultravioleta (UV) ou em 220 nm ou 254 nm. Os solventes de HPLC podem ser de EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ). Em alguns casos, a pureza pode ser avaliada por cromatografia de camada fina (TLC) usando placas de sílica-gel forradas com vidro, tais como, por exemplo, placas de EMD Silica Gel 60 2.5cm x 7.5cm. Os resultados de TLC podem ser prontamente detectados visulamente sob luz ultravioleta, ou empregando técnicas de iodovapor e outras varias de manchamento bem conhecidas.

A análise de espectrometria de massa pode ser realizada em um de dois instrumentos Agilent 1100 series LCMS com acetonitrila /água como a fase móvel. Um sistema pode usar TFA como o modificador e medir em modo de íon positivo [relatado como MH+, (M+1) ou (M+H)+] e os outros podem usar o ácido fórmico ou acetato de amônio e medir em ambos modos de íon positivo [relatado como MH+, (M+1) ou (M+H)+] e negativo [relatado como M-, (M-1) ou (M-H)-].

A análise de ressonância magnética nuclear (RMN) pode ser realizada em alguns dos compostos com uma RMN Varian 400 MHz (Palo Alto, Calif.). A referência espectral pode ser TMS ou a mudança química conhecida do solvente

A pureza de alguns compostos da invenção pode ser avaliada por análise elementar (Robertson Microlit, Madison, NJ.).

Os pontos de fusão podem ser determinados em um aparelho Laboratori Devices Mel-Temp (Holliston, Mass.).

As separações preparativas podem ser realizadas como necessário, usando um sistema cromatográfico Sq16x ou um Sg100c ecolunas de sílica-gel pré-acondicionadas todas aompradas de Teledine Isco, (Lincoln, NE). Alternativamente, os compostos e intermediários podem ser purificados por cromatografia de coluna rápida usando material de acondicionamento de sílica-gel (230-400 mesh), ou por HPLC usando uma coluna de fase

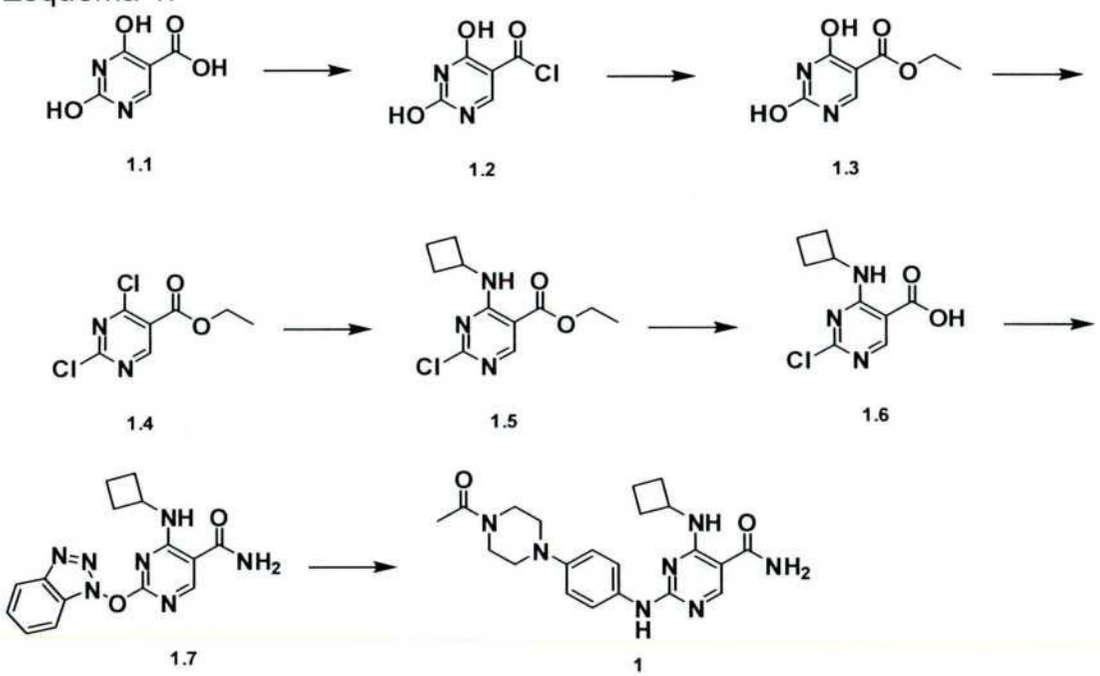
reversa C-18. Os solventes típicos empregados para os sistemas Isco e para a cromatografia de coluna rápida podem ser diclorometano, metanol, acetato de etila, hexano, acetona, hidroxiamina aquosa e trietil amina. Os solventes típicos empregados para a HPLC de fase reversa podem ser de concentrações variadas de acetonitrila e água com 0,1% de ácido trifluoroacético.

Métodos Gerais

Os esquemas de reação sintéticos a seguir são meramente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e varias modificações a estes esquemas de reação sintética podem ser feitas e serão sugeridas aqueles versados na técnica tendo se referido à descrição contida neste pedido de patente.

Exemplo 1. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida 1

Esquema 1:



Etapa 1: a uma solução em agitação de ácido carboxílico 1.1 (85 g, 540 mmols) em cloreto de tionila (425 mL) foi adicionada piridina (8,5 mL, 0,11 mmol), lentamente. A reação foi agitada a 75oC durante a noite em cujo tempo ela foi concentrada e seca sob vácuo até um pó amarelo claro o qual foi usado imediatamente para a próxima etapa.

Etapa 2: o sólido amarelo da etapa anterior foi diluído lentamen-

te com 750 mL de etanol e submetido a refluxo durante a noite. No dia seguinte a reação foi determinada estar completa por HPLC ae a seguir em um banho de gelo e o sólido filtrado e lavado com dietil éter rendendo o etil éster desejado (1.3) como um pó esbranquiçado (91 g, 87% por Duas etapas). MS encontrada para $C_7H_8N_2O_4$ como (M+H)+ 185.0.

Etapa 3: Éster 1.3 (22 g, 120 mmols) foi dissolvido em óxiCloreto fosforoso (60 mL, 600 mmols) e a mistura tratada com N,N-dietilanilina (27 mL, 167 mmols) e a mistura aquecida até 105°C até a reação ser determinada estar completa por HPLC. Ela foi a seguir resfriada até rt e lentamente adicionada a 1 L de gelo esmagado resultando na formação de um precipitado bege o qual foi coletado por filtração e seco sob vácuo rendendo um dicloreto desejado (1.4) como um pó amarelo-claro (22.5 g, 85%). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

Etapa 4: Dicloropirimidina 1.4 (5.9 g, 27 mmols) foi dissolvida em acetonitrila (50 mL) e tratada sequencialmente com di-isopropilamina (5.2 mL, 30 mmols) seguido por ciclobutil amina (1.9 g, 27 mmols) e agitada à ta até que todo o material de partida tenha sido consumido. A mistura de reação foi a seguir diluída com água até um volume total de 150 mL e o precipitado coletado por filtração rendendo o produto desejado como um sólido amarelo-claro (6.02 g, 87%). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8,60 (S, 1H), 8,48 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

Etapa 5: Etil éster 1.5 (6,02 g, 24 mmols) foi diluído com 1,4-dioxano (26 mL) seguido de hidróxido de lítio aquoso (1.0 M, 26 mL, 26 mmols) e agitado à ta até todo material de partida ter sido convertido em ácido carboxílico. A reação foi a seguir diluída com água até um volume total de 100 mL e acidificada para pH = 2 com HCl a 6 M. A suspensão resultante foi a seguir filtrada e seca por aspiração dando 3.51 g do ácido carboxílico (64%). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.64 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

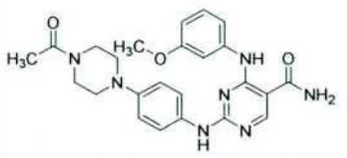
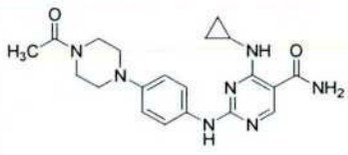
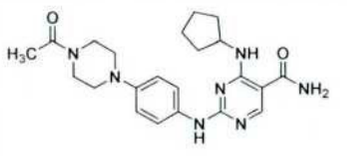
Etapa 6: o ácido carboxílico 1.6 (3,15 g, 15 mmols) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (70 mL) e tratado com HOBt (3.13 g, 23 mmols) e

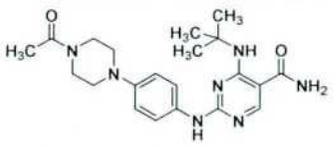
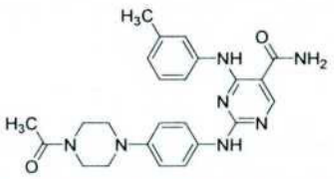
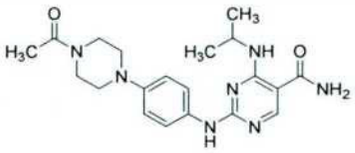
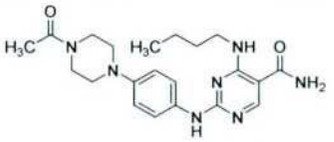
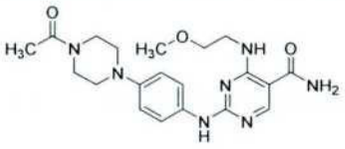
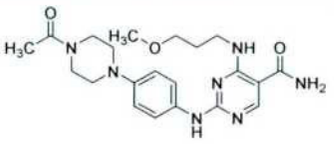
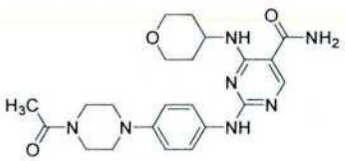
EDC (4,4 g, 23 mmols). Após agitação por cerca de 25 min amônia (0.5 M em 1,4-dioxano, 72 mL, 36 mmols) foi adicionada e a reação agitada durante a noite. Na manhã seguinte, a reação foi diluída com água até um volume total de 500 mL e o produto desejado coletado por filtração rendendo 3.62 g (74%) de um sólido leve bege. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,30 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).

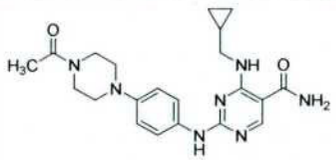
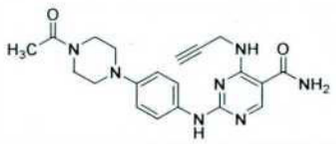
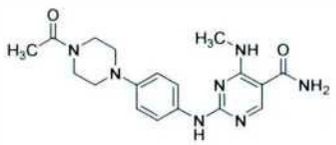
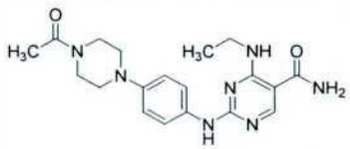
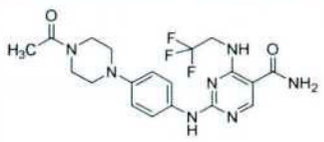
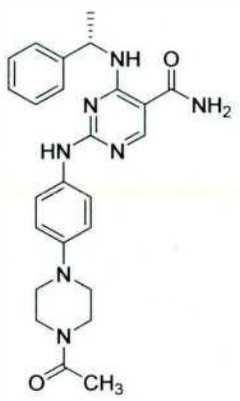
Etapa 7: Benzotriazolil éter 1.7 (50 mg, 0,17 mmol), 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (preparada de 1-acetilpiperazina e 4-fluoronitrobenzeno em duas etapas) (45 mg, 0,20 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (30 mg, 0,17 mmol) foram diluídos com 1,4-dioxano (5 mL) e agitadoa a 120°C até que todo o material de partida tenha sido consumido. A reação foi resfriada até ta, diluída com água e diretamente purificada por HPLC preparativa rendendo o produto desejado, 1, afpós a liofilização. MS encontrada para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 410.2.

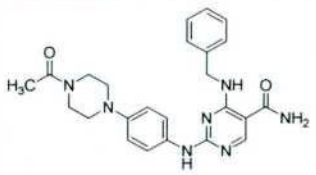
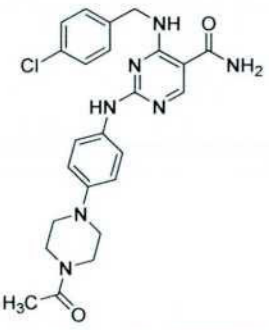
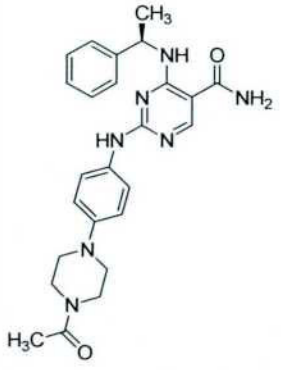
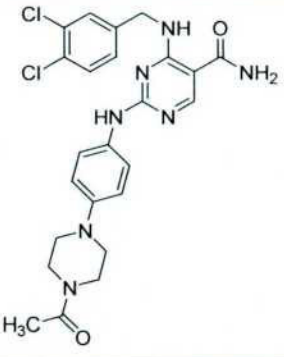
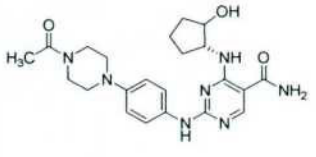
Os compostos a seguir foram preparados usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 com reagente A no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4.

Tabela 6

Nº ex.	Estrutura	Reagente A	MMW	MMS	Nome
2		meta-anisidina	4461.526	462.3	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-metoxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida
3		ciclopropilamina	3395.467	396	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida
4		ciclopentilamina	4423.521	424	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida

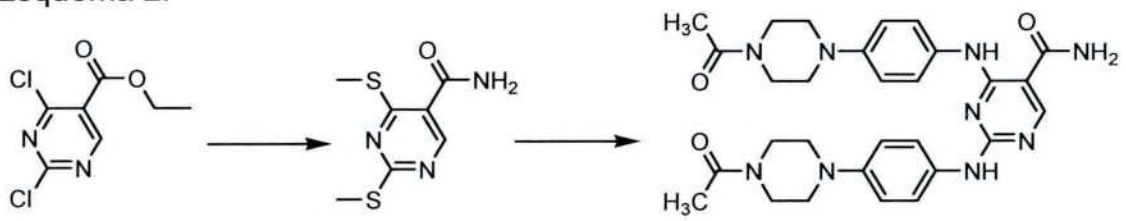
Nº ex.	Estrutura	Reagente A	MMW	MMS	Nome
5		*t*-butilamina	4411.51	412.3	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(terc-butilamino)pirimidina-5-carboxamida
6		3-toluidina	4445.527	446.1	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida
7		isopropilamina	3397.483	398.3	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida
8		n-butilamina	4411.51	412	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(butilamino)pirimidina-5-carboxamida
9		2-metoxi etilamina	4413.482	413	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-metoxietilamino)pirimidina-5-carboxamida
10		3-metoxi-propilamina	4427.509	428	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-metoxipropilamino)pirimidina-5-carboxamida
11		tetra-hidro-2H-piran-4-amina	4439.52	440	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida

Nº ex.	Estrutura	Reagente A	MMW	MMS	Nome
12		ciclopropilmetilamina	4409.494	410.2	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida
13		propargilamina	3393.451	394.2	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(prop-2-inilamino)pirimidina-5-carboxamida
14		metilamina	3369.429	370.2	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida
15		etilamina	3383.456	384.2	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(etilamino)pirimidina-5-carboxamida
16		2,2,2-trifluoroetilamina	4437.426	438.2	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida
17		(S)-alpha metil benzilamina	4459.554	460	(S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-feniletilamino)pirimidina-5-carboxamida

Nº ex.	Estrutura	Reagente A	MMW	MMS	Nome
18		benzilamina	4445.527	446	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(benzilamino)pirimidina-5-carboxamida
19		4-clorobenzilamina	4479.972	480	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(4-clorobenzilamino)pirimidina-5-carboxamida
20		(R)-alfa metil benzilamina	4459.554	460	(R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-feniletilamino)pirimidina-5-carboxamida
21		3,4-diclorobenzilamina	5514.417	514	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3,4-diclorobenzilamino)pirimidina-5-carboxamida
22		trans-2-hidróxi-Ciclopropilamina racemica	4439.52	440.5	2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1R)-2-hidróxiCiclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida

Exemplo 32. 2,4-bis(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida

Esquema 2:



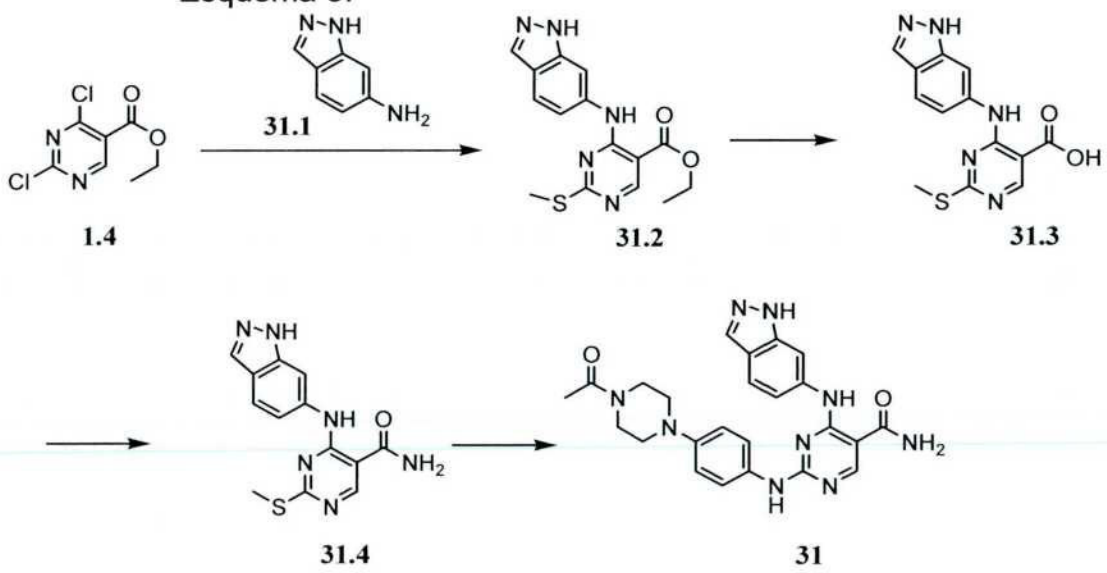
1.4 **30.1** **30**

Etapa 1: O composto 1.4 (Exemplo 1, 1.05 g, 4,8 mmols) foi dissolvido em 40 mL de acetonitrila. A ele foi adicionado tiometóxido de sódio (0.74 g, 10,5 mmols). Ele foi agitado durante a noite, diluído com acetato de etila, lavado com salmoura três vezes, seco e concentrado *em vácuo*. Ele foi então colocado em 20 mL de dioxano e 10 mL de água. A ele foram adicionados 500 mg de hidrato de LiOH. A mistura foi agitada por 4 horas. À mistura foi adicionado 1N HCl até que o pH alcance 3. Ele foi concentrado, extraído com acetato de etila três vezes. como fases orgânicas foram combinadas, secas e concentradas em vácuo para proporcionar um sólido branco. Este sólido foi então dissolvido em 30 mL de DMF seco. A ela foi adicionado hidrocloreto de EDC (1.10 g, 5,7 mmols) e HOBt (0.77 g, 5,7 mmols). A mistura foi agitada por 30 min, e a ela foi adicionada amônia (0.5N de solução comercial em dioxano, 29 mL, 14,5 mmols). A mistura foi agitada durante a noite, concentrada em vácuo, diluído com acetato de etila, lavado com salmoura tres vezes, seco e concentrado em vácuo para dar um composto bruto 30.1. MS encontrado para $C_7H_9N_3OS_2$ como (M+H)+ 216.1.

Etapa 2: O composto bruto 30.1 (42 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em 4 mL de NMP. A ele foi adicionado MCPBA (133 mg, 0,50 mmol). Ele foi agitado a temperatura ambiente por 1 hora. A ele foram então adicionados 1-(4-(4-aminofenil)piperazina-1-il)etanona (175 mg, 0,80 mmol) e DIEA (140 µL, 0,80 mmol). A mistura foi então agitada em banho a 120° C por 90 min. A mistura foi então submetida à HPLC preparativa de fase reversa para isolar o composto título. MS encontrado para $C_{29}H_{35}N_9O_3$ como $(M+H)^+$ 558.2.

Exemplo 33. 4-(1H-indazol-6-ilamino)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida

Esquema 3:



Etapa 3: Dicloropirimidina 1.4 (vide Exemplo 1; 1,04 g, 4,7 mmols) foi dissolvido em NMP (30 mL) e agitado em banho de gelo. A ela foram adicionados 6-aminoindazol 31.1 (690 mg, 5,2 mmols) e depois etildi-isopropilamina em gotas (DIEA, 1,64 mL, 9,4 mmols). A mistura foi agitada por 40 minutos, e a ela foi adicionado tiometóxido de sódio (660 mg, 9,4 mmols). A mistura foi agitada durante a noite, diluída com acetato de etila, lavada com salmoura três vezes, e concentrada em vácuo para dar o composto bruto 31.2 como um sólido castanho-claro em rendimento quantitativo. MS encontrado para $C_{15}H_{15}N_5O_2S$ como $(M+H)^+$ 330.1.

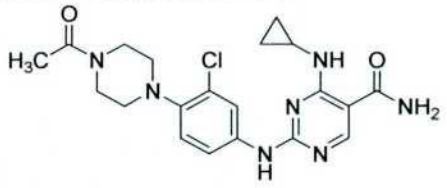
Etapa 4: Éster etílico 31.2 (4,7 mmols) foi dissolvido em 60 mL TF. A ele foram adicionados hidrato de hidróxido de lítio (236 mg, 5.6 mmol) e 20 mL de água. A mistura foi agitada durante a noite e a ela foi cuidadosamente adicionado solução 1N de HCl até o pH alcançar 2. A mistura foi concentrada em vacuo para remover TF. O sólido branco partiu-se e foi isolado usando um funil de Buchner. Ele foi lavado com água e seco em um forno a vácuo para dar o composto 31.3 (1,14 g, 81%) como um sólido branco. MS encontrado para $C_{13}H_{11}N_5O_2S$ como (M+H)+ 302.1.

Etapa 5: Ácido carboxílico 31.3 (1.14 g, 3,8 mmols) foi dissolvido em 30 mL DMF. A ele foram adicionados hidrocloreto EDC (1.09 g, 5,7 mmols) e hidrato de HOBt (770 mg, 5,7 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A ela foi depois adicionada amonia (solução

comercial 0,5N em dioxano, 22 mL, 11,4 mmols). A mistura foi agitada por 2 horas. Ela foi então concentrada em vacuo e colocada em água e acetato de etila. A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura quatro vezes. A fase organica foi então seca sobre MgSO4 e concentrada em vacuo para produzir o composto 31.4 como um sólido amarelo-claro (820 mg, 72%). MS encontrado para $C_{13}H_{12}N_6OS$ como (M+H)+ 301.1.

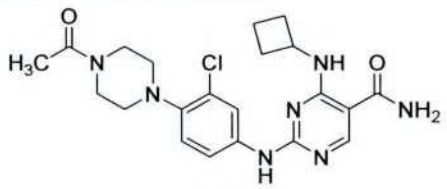
Etapa 6: O composto 31.4 (36 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em 3 mL de NMP. A ele foi adicionado MCPBA (65% puro, 48 mg, 0,18 mmol). Ele foi agitado à temperatura ambiente por 30 minutos. A ele então foram adicionados 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (53 mg, 0.24 mmol) e pTSA (21 mg, 0,12 mmol). A mistura foi agitada por 90 minutos em banho a 120° C. A mistura foi então submetida à HPLC preparativo para isolar o composto título 31. MS encontrado para $C_{24}H_{25}N_9O_2$ como (M+H)+ 472.2.

Exemplo 34. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-clorofenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4. A síntese da cloropiperazinilanilina foi realizada pela cloração do intermediário nitropiperazinila, sintetizado de maneira similar àquela descrita no Exemplo 36, com NCS, seguida por redução usando platina sulfurada. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_7O_2Cl$ como (M+H)+ 430.0. UV: λ = 290

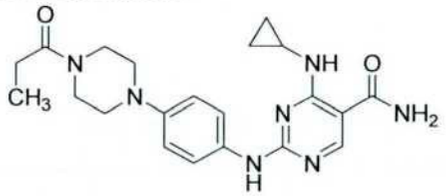
Exemplo 35. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-clorofenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 32. MS encontrado para $C_{21}H_{26}N_7O_2Cl$ como

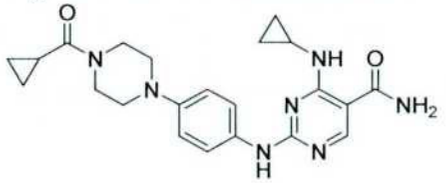
(M+H)+ 444.0. UV: λ = 211, 290

Exemplo 36. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



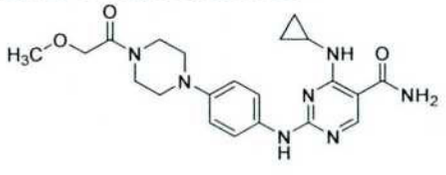
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. A piperazinilanilina foi sintetizada a partir de piperazina Boc e 4-fluoronitrobenzeno, seguida por desproteção usando HCl em dioxano e acilação usando cloreto de propionila, e finalmente hidrogenação usando Pd/C. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 410.3. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,49 (amplo s, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,47 q, 2H), 3,03 (m, 1H), 1,12 (t, 3H), 0,90 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 37. 2-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



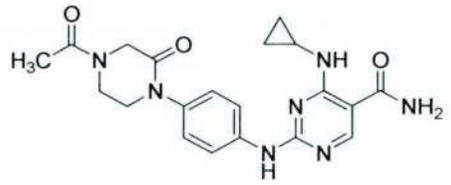
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 36 com cloreto de ciclopropilcarbonila no lugar de cloreto de propionila. MS encontrado para $C_{22}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 422.4. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7.45 (s amplo, 2H), 7,08 (d, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 0.88 (m, 6H), 0,69 (m, 2H). UV: λ = 203, 273.

Exemplo 38. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(2-metoxiacetil) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 36 com cloreto de metoxiacetila no lugar de cloreto de propionila. MS encontrado para C21H27N7O3 como (M+H)+ 426.2. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,55 (s amplo, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

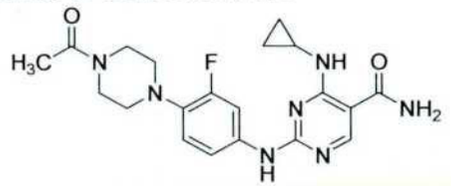
Exemplo 39. 2-(4-(4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4. A oxopiperazinil anilina foi sintetizada a partir de 4-nitroiodobenzeno e 4-Boc-2-oxopiperidina usando iodeto de cobre / dimetiletilenodiamina em condições catalisadas. O grupo Boc foi então removido usando HCl em dioxano, a amina resultante foi acilada usando cloreto de acetila, e finalmente o grupo nitro foi reduzido usando hidrogênio e Pd/C. MS encontrado para $C_{20}H_{23}N_7O_3$ como (M+H)+ 410.2.

UV: λ = 275.

Exemplo 40. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida

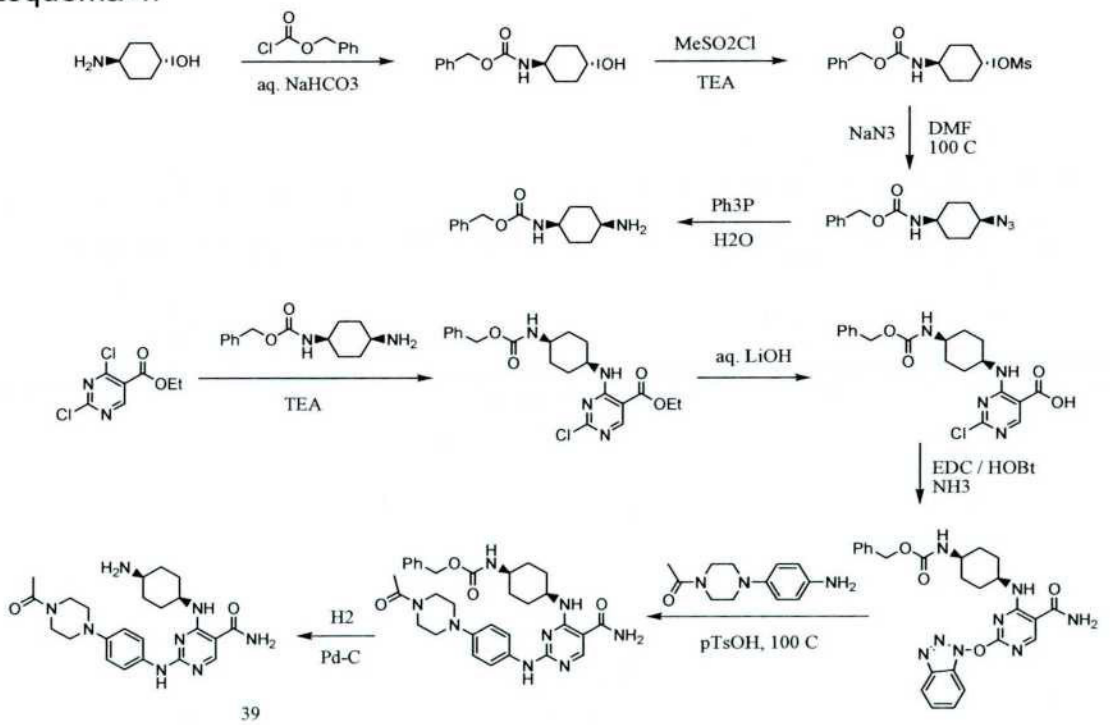


O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4. A anilina foi sintetizada a partir da azida carboxila correspondente pelo aquecimento em água / DMF. A azida foi finalmente sintetizada a partir de ácido 3,4-difluorobenzoico. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_7O_2F$ como (M+H)+ 414.2. UV: λ = 293.

Exemplo 41. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1s,4s)-4-

aminociclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida

Esquema 4:



Para uma mistura de trans-4-aminociclo-hexanol (2.07 g, 13,6 mmols) e NaHCO3 (3.50 g, 41,7 mmols) em H_2O (20 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de cloroformiato de benzila (1,92 mL, 13,6 mmols) em dioxano (15 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. O precipitado branco foi coletado como (1R,4R)-4-hidróxiciclo-hexilcarbamato de benzila (3,37 g).

Para uma suspensão de (1R,4R)-4-hidróxiCiclo-hexilcarbamato de benzila (1.14 g, 4,58 mmols) e trietilamina (1,30 mL, 9,34 mmols) em CH_2Cl_2 (15 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,425 mL, 5,49 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. Mais cloreto de metanossulfonila (0,425 mL, 5,49 mmols) e trietilamina (1,00 mL) foram adicionados. A agitação foi continuada por 48 h. A solução de reação foi lavada com 5% $NaHCO_3$, cepois com 1 N HCl. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vacuo para dar metanossulfonato de (1R,4R)-4-(benziloxicarbonil)ciclo-hexila como um sólido (1,13 g).

Uma mistura de metanossulfonato de (1R,4R)-4-

(benziloxicarbonil)ciclo-hexila (1.13 g, 3,46 mmols) e NaN_3 (0.674 g, 10,4 mmols) in DMF (10 mL) foi agitada a 100° C por 20 h. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar (1s,4s)-4-azidociclo-hexilcarbamato de benzila (0,819 g).

Para uma solução de benzil (1s,4s)-4-azidociclo-hexilcarbamato (0.410 g, 1,50 mmol) em TF (8 mL) e H_2O (0.100 mL, 5,56 mmols) à temperatura ambiente, Ph_3P (0,590 g, 2,25 mmols) foi adicionada. A solução foi agitada a 70° C por 20 h. EtOAc e 1N HCl foram adicionados. A fase aquosa foi separada, lavada com EtOAc. Ela foi então basificada com 5N NaOH para pH 12. O produto amina livre foi extraída com EtOAc. A solução EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4, e concentrada em vácuo para dar (1s,4s)-4-aminociclo-hexilcarbamato de benzila (0,270 g).

Uma mistura de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (0.241 g, 1,09 mmol), benzil (1s,4s)-4-aminociclo-hexilcarbamato (0.270 g, 1,09 mmol) e trietilamina (0,300 mL, 2,16 mmols) em CH_3CN (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. Água e EtOAc foram adicionadas. A fase orgânica foi separada, lavada com 1N HCl, depois com 5% $NaHCO_3$, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar 4-((1s,4s)-4-(benziloxicarbonil)ciclo-hexilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,458 g).

Para uma solução de 4-((1s,4s)-4-(benziloxicarbonil)ciclo-hexilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,458 g, 1,06 mmol) em TF (5 mL), 1N LiOH (1,16 mL, 1,16 mmol) aquoso foi adicionado. Depois de ser agitado por 3 h, foi adicionado água (10 mL). A solução foi acidificada com 1N HCl (2 mL) para pH 1-2. O produto foi extraído com EtOAc. A solução EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar ácido 4-((1s,4s)-4-(benziloxicarbonil)ciclo-hexilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico como um sólido (0.409 g).

Para uma solução de ácido 4-((1s,4s)-4-(benziloxicarbonil)ciclo-hexilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico (0.409 g, 1,01 mmol) e HOBt (0.232 g, 1,52 mmol) em DMF (5 mL), EDC (0.291 g, 1,52 mmol) foi adicio-

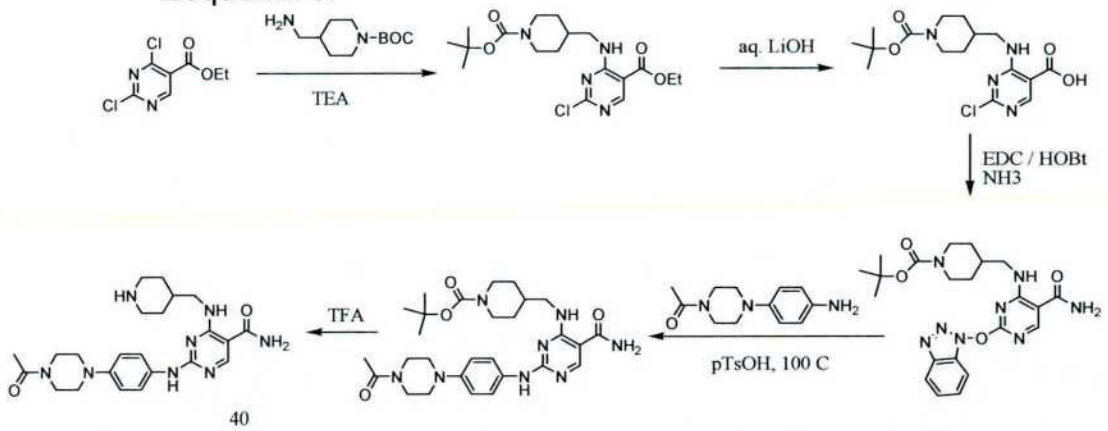
nado. Depois de ser agitado por 2 h, NH_3 (0.5 M em dioxano, 6.0 mL, 3,00 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada por 20 h. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 1N de HCl, depois com $NaHCO_3$ 5%, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar (1s,4s)-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de benzila como um sólido (0,440 g).

Uma mistura de (1s,4s)-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-5-carbamolpirimidin-4-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de benzila (0,220 g, 0,438 mmol), 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (0,192 g, 0,877 mmol) e monohidrato de pTsOH (0,083 g, 0,437 mmol) em dioxano (4 mL) foi agitado a 100° C por 3 h. A mistura foi depois purificada por HPLC para dar (1s,4s)-4-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamolpirimidin-4-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de benzila (0,123 g).

Uma mistura de (1s,4s)-4-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de benzila (0,123 g, 0,21 mmol) e Pd-C (10%, 40 mg) em MeOH (5 mL, contendo três gotas de 6N HCl), foi hidrogenada sob balão de H_2 por 4 h. A mistura foi filtrada através de celite, e depois de filtrada foi concentrada em vácuo para dar o composto título como um sólido. MS 453.45 (M+H).

Exemplo 42. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida

Esquema 5:



40

Uma mistura de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,221 g, 1,00 mmol), hidrocloreto de 1-Boc-4-aminometilpiperidina (0,251 g, 1,00 mmol) e trietilamina (0.556 mL, 4,00 mmols) em CH_3CN (10 mL) foi agi-

tada à temperatura ambiente por 20 h. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 1N de HCl, depois com $NaHCO_3$ 5%, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,390 g).

Para uma solução 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,390 g, 0,979 mmol) em TF (5 mL), 1N de LiOH aq. (1,10 mL, 1,10 mmol) foi adicionado. Depois de ser agitado por 20 h, água (10 mL) foi adicionada. A solução foi acidificada com 1N de HCl (2 mL) para pH 1-2. O product foi extraído com EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar ácido 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilico como um sólido (0,353 g).

Para uma solução de ácido 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilico (0,353 g, 0,953 mmol) e HOBt (0,219 g, 1,43 mmol) em DMF (5 mL), EDC (0,274 g, 1,43 mmol) foi adicionado. Depois de ser agitado por 1 h, NH_3 (0,5 M em dioxano, 5.5 mL, 2,75 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada por 20 h. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 1N de HCl, depois com $NaHCO_3$ 5%, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar 4-((2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-5-carbamolpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido (0,410 g).

Uma mistura de 4-((2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-5-carbamolpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,205 g, 0,438 mmol), 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (0,192 g, 0,877 mmol) e monohidrato de pTsOH (0,166 g, 0,874 mmol) em dioxano (4 mL) foi agitada a 100° C por 3 h. A mistura foi então purificada por HPLC para dar 4-((2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamolpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0.105 g).

A solução de 4-((2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0.105 g, 0,190 mmol) em TFA (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente

por 4 h. TFA foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para dar composto do título (90 mg). MS 453.41 (M+H).

Exemplo 43. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-acetilpiperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida



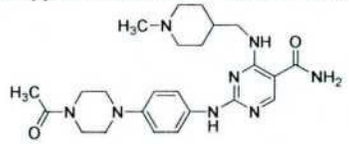
Para uma solução de 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida (22 mg, 0,049 mmol) e trietilamina (0,040 mL, 0,29 mmol) em acetonitrila (2 mL) à temperatura ambiente, anidrido acético (0,020 mL, 0,21 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então purificada por HPLC para dar o composto do título (8 mg). MS 495.41 (M+H).

Exemplo 44. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida



Para uma solução de 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida (22 mg, 0,049 mmol) e trietilamina (0,040 mL, 0,29 mmol) em acetonitrila (2 mL) à temperatura ambiente, cloreto de metanossulfonila (0,020 mL, 0,26 mmol) foi adicionada. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então purificada por HPLC para dar o composto do título (14 mg). MS 531.36 (M+H).

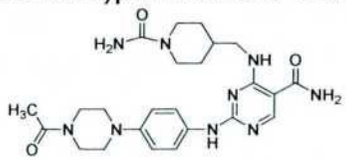
Exemplo 45. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida



Para uma solução de 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida (25 mg, 0,055 mmol) e CH_2O aq. 37% (0,020 mL, 0,27 mmol) em MeOH (1 mL) e CH_3CO_2H (0.1

mL) à temperatura ambiente, $NaBH_3CN$ (23 mg, 0,36 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada por 20 h. A mistura foi então purificada por HPLC para dar o composto do título (20 mg). MS 467.46 (M+H).

Exemplo 46. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-carbamoilpiperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida

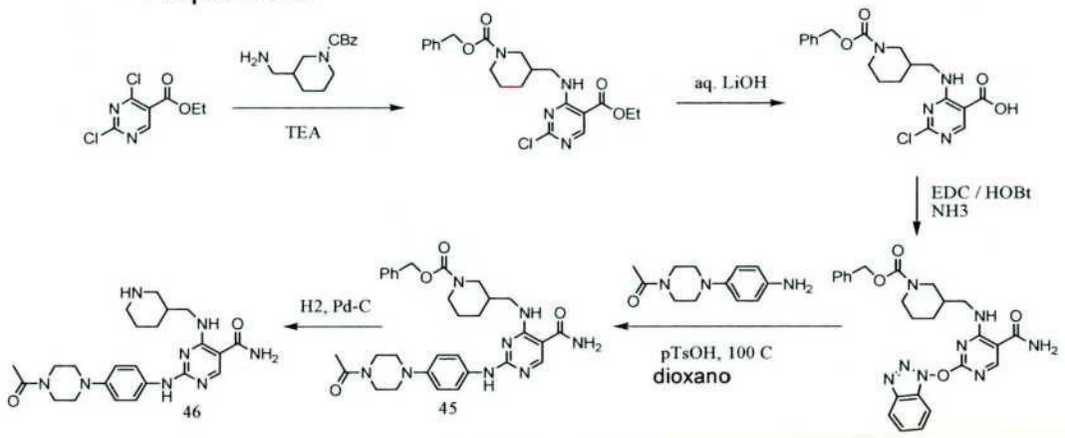


A mistura de 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida (25 mg, 0,055 mmol) e KOCN (20 mg, 0,25 mmol) em ácido acético (2 mL) foi agitada a 100° C por 4 h. A mistura foi então purificada por HPLC para dar o composto do título (8 mg). MS 496.45 (M+H).

Exemplo 47. 3-((2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila

Exemplo 48. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida

Esquema 6:



Uma mistura de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,221 g, 1,00 mmol), 3-aminometil-1-N-CBz-piperidina (0,248 g, 1,00 mmol) e trietilamina (0.300 mL, 2,15 mmols) em CH_3CN (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 1N de HCl, depois com $NaHCO_3$ 5%, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar 4-((1-(benziloxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de

etila (0,382 g).

Para uma solução de 4-((1-(benziloxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (0,382 g, 0,88 mmol) em TF (5 mL), 1N de LiOH aq. (1.00 mL, 1,00 mmol) foi adicionado. Depois de ser agitada por 20 h, água (10 mL) foi adicionada. A solução foi acidificada com 1N HCl (2 mL) para pH 1-2. O produto foi extraido com EtOAc. A solução EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre Na2SO4, concentrada em vácuo para dar ácido 4-((1-(benziloxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxilico (0,350 g).

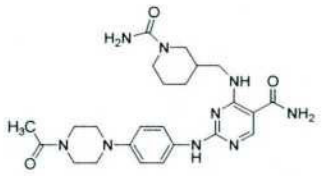
Para uma solução de ácido 4-((1-(benziloxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico (0,350 g, 0,87 mmol) e HOBt (0,200 g, 1,31 mmol) em DMF (5 mL), EDC (0,250 g, 1,30 mmol) foi adicionado. Depois de ser agitado por 1 h, NH3 (0,5 M em dioxano, 6,0 mL, 3,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 20 h. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 1N HCl, depois com NaHCO 35%, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar 3-((2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila (0,404 g).

Uma mistura de 3-((2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila (0,404 g, 0,805 mmol), 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (0,220 g, 1,00 mmol) e monohidrato de pTsOH (0,167 g, 0,879 mmol) em dioxano (8 mL) foi agitada a 100° C por 3 h. A mistura foi então purificada por HPLC para dar 3-((2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila 45 (0,270 g).

Uma mistura 3-((2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila (90 mg, 0,15 mmol) e Pd-C (10%, 30 mg) em MeOH (10 mL, contendo 4 gotas de 6N HCl) foi hidrogenada sob balão H_2 por 4 h. A mistura foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado em vácuo para dar o composto do título 46 (56 mg). MS 453.45 (M+H).

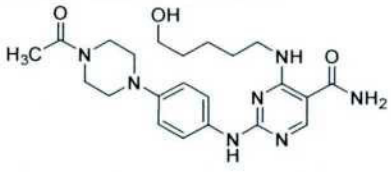
Exemplo 49. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-

carbamo



Para uma suspensão de 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida (24 mg, 0,053 mmol) em CH_3CN (1 mL), uma solução de KOCN (27 mg, 0,33 mmol) in H2O (1 mL) foi adicionada. A suspensão tornou-se clara. Depois de ser agitada a 70° C por 2 h, a mistura foi purificada por HPLC para dar o composto do título (14 mg). MS 497 (M+H).

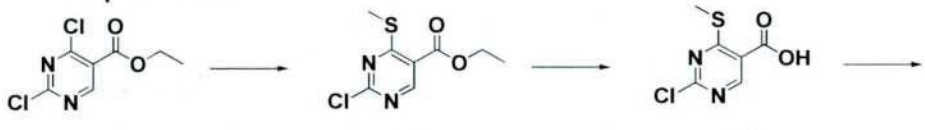
Exemplo 50. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(5-hidroxipentilamino)pirimidina-5-carboxamida



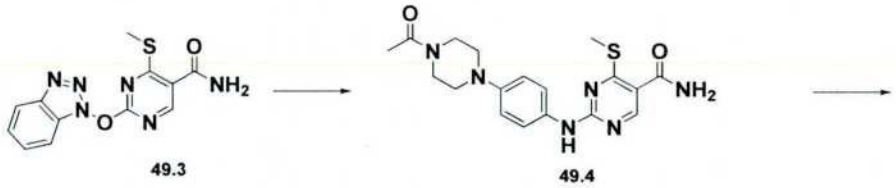
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 usando 5-aminopentanol no lugar de ciclobutil amina. MS encontrado para $C_{22}H_{31}N_7O_3$ como (M+H)+ 442.0.

Exemplo 51. (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-hidroxipropan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida

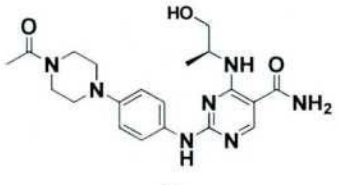
Esquema 7:



1.4 49.1 49.2



49.3 49.4



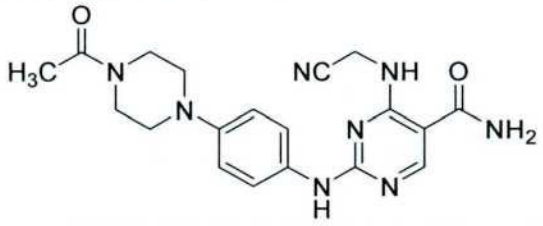
49

Etapa 1: Conversão de dicloropirimida 1.4 para tiometila 49.1 foi realizada usando um procedure similar àquele descrito em Síntese e avaliação de derivados de 2-{[2-(4-hidroxifenil)-etil]amino}pirimidina-5-carboxamida como novos inibidores de STAT6. Nagashima, Shinia; Iokota, Masaki; Nakai, Ei-ichi; Kuromitsu, Sadao; Ohga, Keiko; Takeuchi, Makoto; Tsukamoto, Shin-ichi; Ohta, Mitsuaki. Institute for Drug Discoveri Research, Astellas Pharm Inc., Iodogawa-ku, Osaka, Japan. Bioorganic & Medicinal Chemistri (2007), 15(2), 1044-1055.

Etapas 2 – 4 foram realizadas usando procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 1.

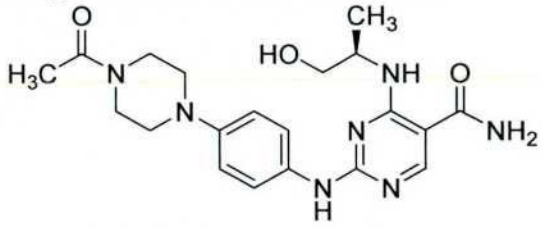
Etapa 5: O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 25, Etapa 2. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3$ como (M+H)+ 414.4.

Exemplo 53. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(cianometilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_8O_2$ como (M+H)+ 395.2. UV: λ = 203, 273.

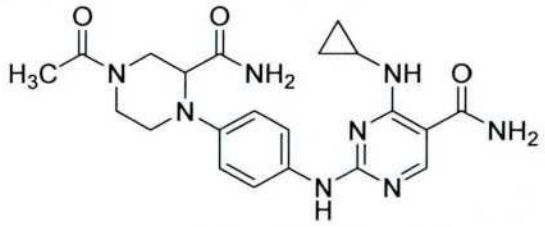
Exemplo 54. (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-hidroxipropan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3$ como (M+H)+ 414.3. UV: λ = 201, 274

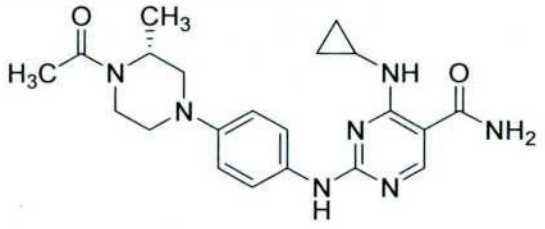
Exemplo 55. 2-(4-(4-acetil-2-carbamoilpiperazin-1-il)fenilamino)-

4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



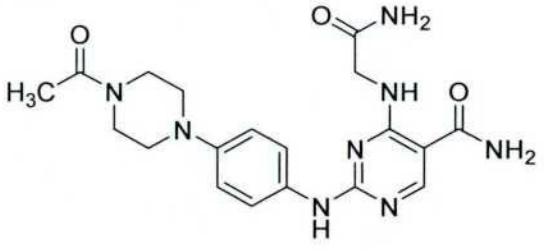
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e ácido piperazina carboxílico protegido por Boc no lugar de acetilpiperazina. MS encontrado para $C_{21}H_{26}N_8O_3$ como (M+H)+ 439.4.

Exemplo 56. (R)-2-(4-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



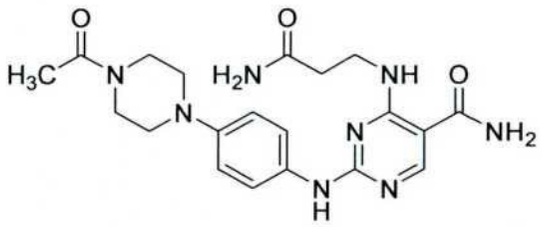
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 410.4.

Exemplo 57. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-amino-2-oxoetilamino)pirimidina-5-carboxamida



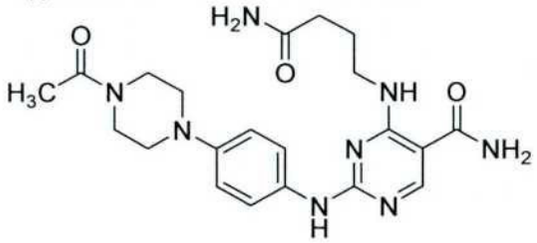
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_8O_3$ como (M+H)+ 413.4.

Exemplo 58. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-amino-3-oxopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



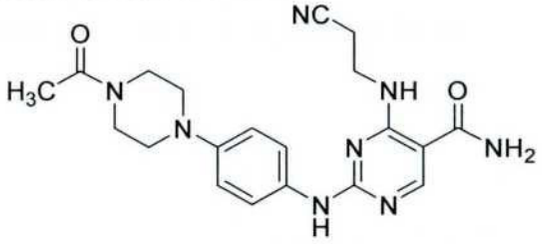
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_8O_3$ como (M+H)+ 427.4. UV: λ = 200, 270.

Exemplo 59 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(4-amino-4-oxobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



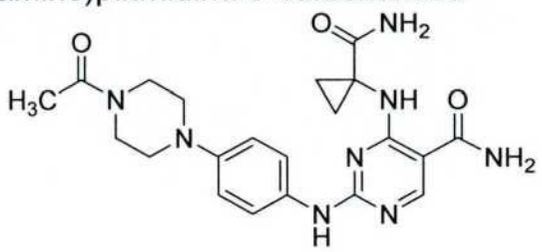
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{21}H_{28}N_8O_3$ como (M+H)+ 441.3.

Exemplo 60. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-cianoetilamino)pirimidina-5-carboxamida



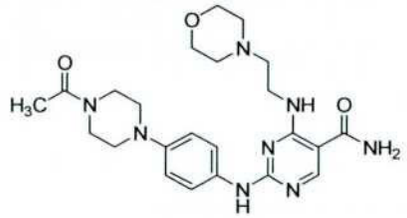
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_8O_2$ como (M+H)+ 409.3. UV: λ = 202, 251.

Exemplo 61. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-carbamoilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



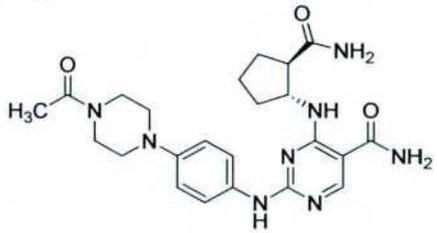
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1. MS encontrado para $C_{21}H_{26}N_8O_3$ como (M+H)+ 439.3.

Exemplo 62. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-morfolinoetilamino)pirimidina-5-carboxamida



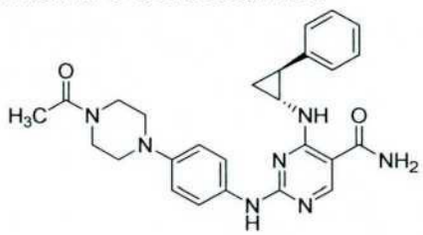
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{23}H_{32}N_8O_3$ como (M+H)+ 469.4.

Exemplo 63. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1R,2R)-2-carbamoilciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51 usando uma amina preparada usando o procedimento em An Efficient Route to Eiter Enantiômero of trans-2-Aminociclopentanecarboxilic Acid. LePlae, P. R.; Umezawa, N.; Lee, H.-S.; Gellman, S. H. J. Org. Chem.; (Note); 2001; 66(16); 5629-5632. MS encontrado para C23H30N8O3 como (M+H)+ 467.4. UV: λ = 202, 258.

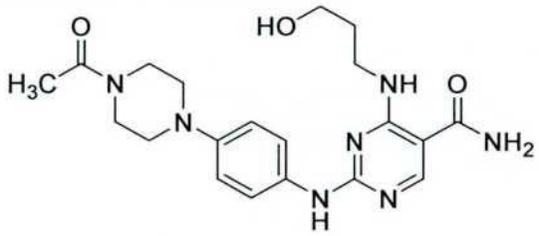
Exemplo 64. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(-2- trans-fenilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{26}H_{29}N_7O_2$ como

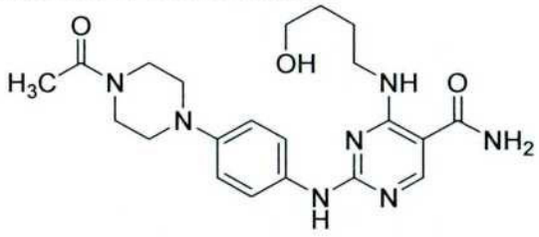
(M+H)+ 472.3.

Exemplo 65. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-hidroxipropilamino)pirimidina-5-carboxamida



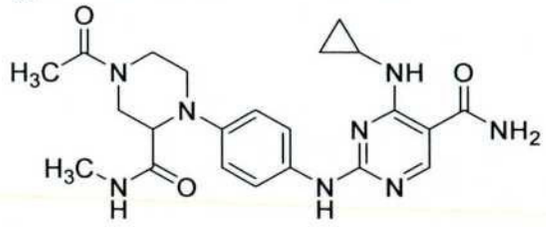
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3$ como (M+H)+ 414.3.

Exemplo 66. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(4-hidroxibutilamino)pirimidina-5-carboxamida



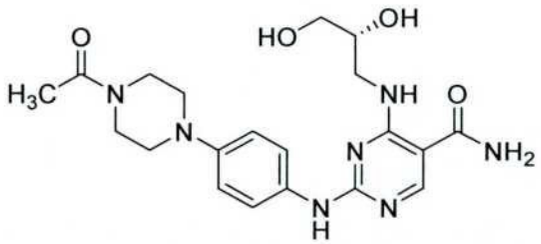
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{21}H_{29}N_7O_3$ como (M+H)+ 428.4.

Exemplo 67. 2-(4-(4-acetil-2-(metilcarbamoil)piperazin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e ácido piperazina carboxílico protegido por Boc no lugar de acetilpiperazina. MS encontrado para $C_{22}H_{28}N_8O_3$ como (M+H)+ 453.3.

Exemplo 69. (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,3-dihidroxipropilamino)pirimidina-5-carboxamida



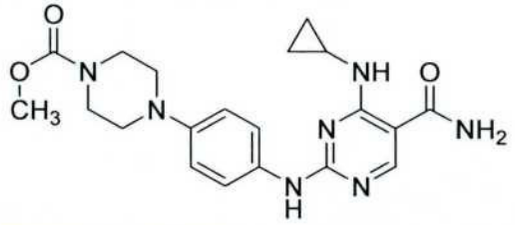
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_4$ como (M+H)+ 430.3.

Exemplo 70. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1R,3R)-3-carbamoilciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida



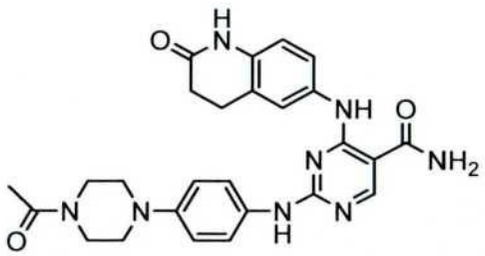
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 51 usando um ácido (1,R, 3R)-3-aminociclopentano carboxilico derivado de amina protegida por Boc. MS encontrado para $C_{23}H_{30}N_8O_3$ como (M+H)+ 467.4.

Exemplo 71. 4-(4-(5-carbamol-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazina-1-carboxilato de metila



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina adequada. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_3$ como (M+H)+ 412.3.

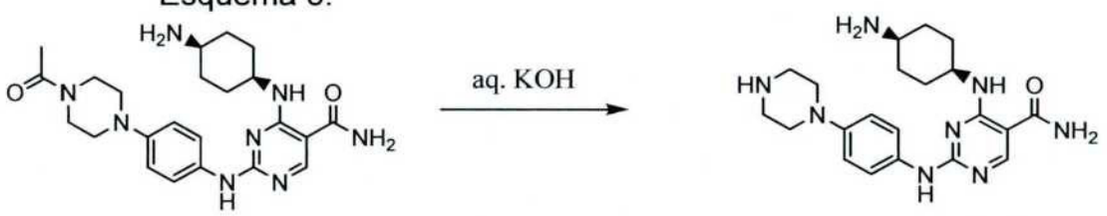
Exemplo 72 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto do título foi sintetizado análogamente usando 6-amino-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona. MS 501.3 (M+H); UV: λ = 207.8, 293.8.

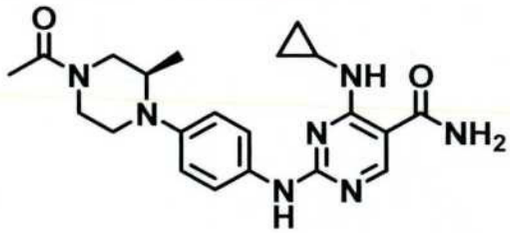
Exemplo 73. 4-((1s,4s)-4-aminociclo-hexilamino)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida

Esquema 8:



Para uma solução de 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1s,4s)-4-aminociclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida (52 mg, 0,12 mmol) em EtOH (3 mL), foi adicionado 3M KOH aq. (1.0 mL, 3,0 mmols). A mistura foi agitada a 85° C por 4 h., depois a 70° C por 20 h. Ela foi concentrada em vacuo. O resíduo foi acidificado com ácido acético (2 mL) antes de ser purificado por HPLC para dar o composto do título (25 mg). MS 411.43 (M+H); UV: λ = 228.5, 285.3.

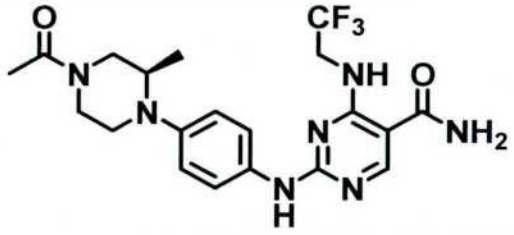
Exemplo 74. (R)-2-(4-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para C21H27N7O2 como (M+H)+ 410.4. UV: λ = 209, 265.

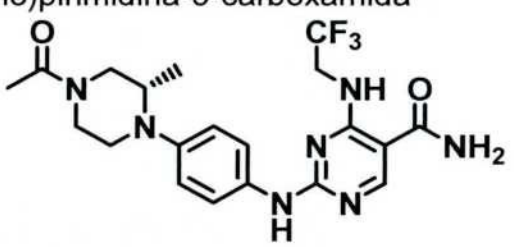
Exemplo 75. (R)-2-(4-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-

(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



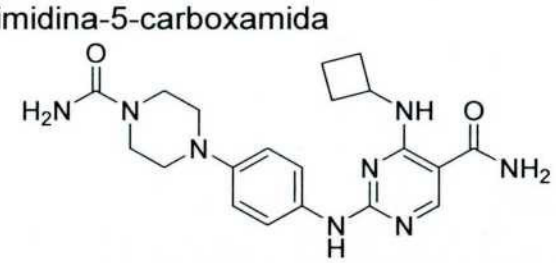
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_3N_7O_2$ como (M+H)+ 452.4. UV: λ = 216, 276.

Exemplo 76. (S)-2-(4-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



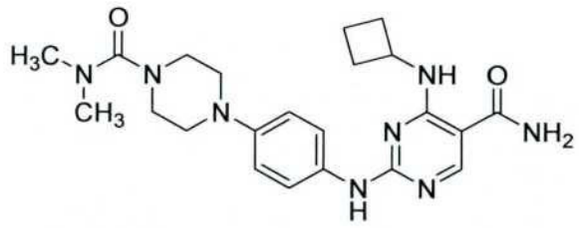
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_3N_7O_2$ como (M+H)+ 452.4. UV: λ = 201, 274.

Exemplo 77. 2-(4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_8O_2$ como (M+H)+ 411.2. UV: λ = 204, 262.

Exemplo 78. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



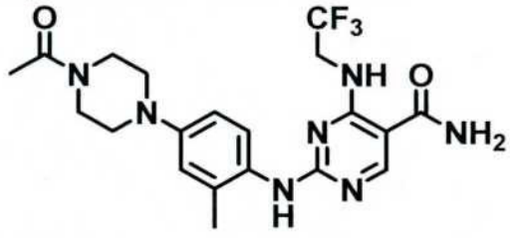
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1. MS encontrado para $C_{22}H_{30}N_8O_2$ como (M+H)+ 439.3. UV: λ = 206, 263.

Exemplo 79. 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



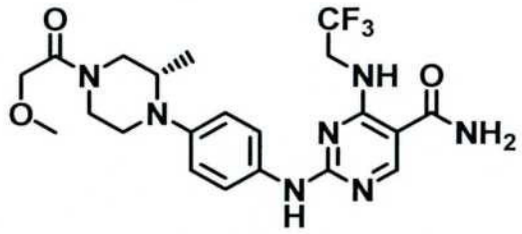
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{21}F_3N_8O_2$ como (M+H)+ 439.4. 1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,64 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).

Exemplo 80. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metilfenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



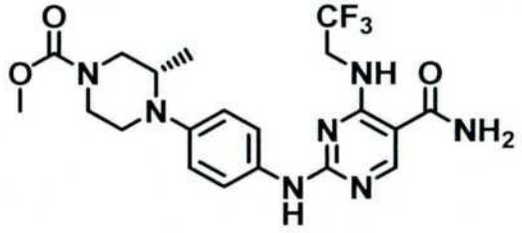
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_3N_7O_2$ como (M+H)+ 452.4. UV: λ = 204, 227.

Exemplo 81. (S)-2-(4-(4-(2-metoxiacetil)-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



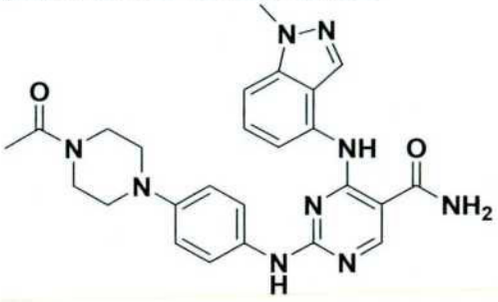
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{26}F_3N_7O_3$ como (M+H)+ 482.5. UV: λ = 202, 274.

Exemplo 82. 4-(4-(5-carbamol-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-metila



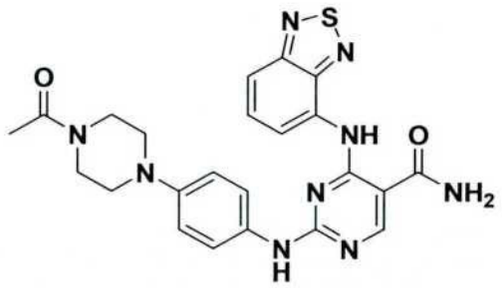
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_3N_7O_3$ como (M+H)+ 468.5. UV: λ = 202, 274.

Exemplo 83. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino) pirimidina-5-carboxamida



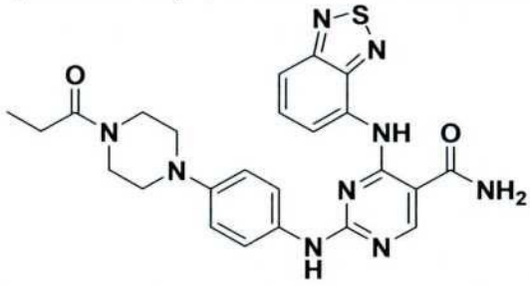
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS encontrado para $C_{25}H_{27}N_9O_2$ como (M+H)+ 486.4. UV: λ = 205.8, 299.4.

Exemplo 84. 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(benzo[c]tiadiazol-4-ilamino) pirimidina-5-carboxamida



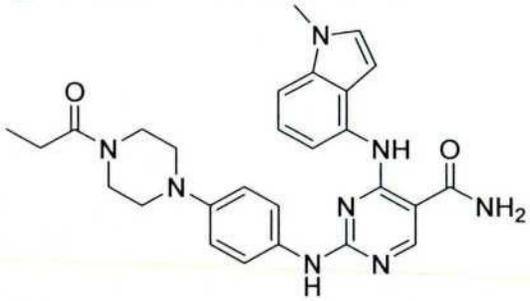
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS encontrado para $C_{23}H_{23}N_9O_2S$ como (M+H)+ 490.4. UV: λ = 236.2, 283.4, 305.6.

Exemplo 85 4-(benzo[c]tiadiazol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)- pirimidina-5-carboxamida



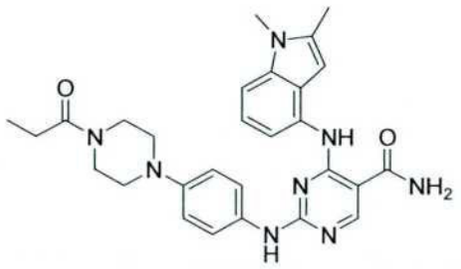
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS encontrado para $C_{24}H_{25}N_9O_2S$ como (M+H)+ 504.4. UV: λ = 202.8, 236.2, 301.9, 314.9.

Exemplo 86. 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



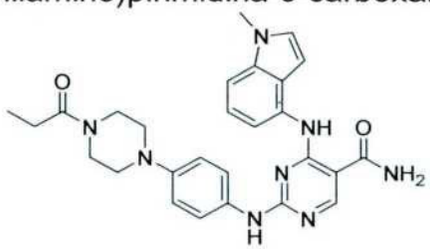
O composto do título foi preparado usando o mesmo Esquema sintético demonstrado no Exemplo 33. MS encontrado para $C_{27}H_{30}N_8O_2$ como (M+H)+ 499.4.UV: λ = 219.2.

Exemplo 87. 4-(1,2-dimetil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



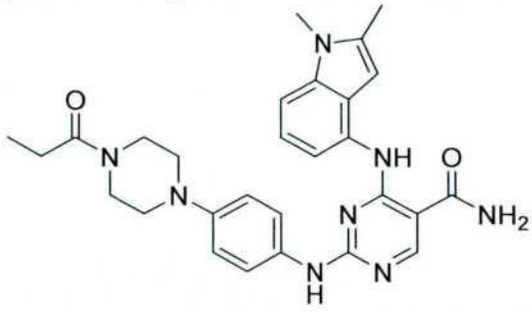
O composto do título foi preparado usando o mesmo Esquema sintético demonstrado no Exemplo 32. MS encontrado para $C_{28}H_{32}N_8O_2$ como (M+H)+ 513.4.UV: λ = 208.6.

Exemplo 88. 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



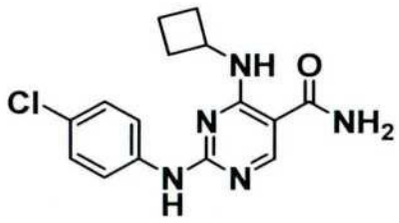
O composto do título foi preparado usando o mesmo Esquema sintético demonstrado no Exemplo 33 . MS encontrado para $C_{27}H_{30}N_8O_2$ como (M+H)+ 499.4.UV: λ = 219.2.

Exemplo 89. 4-(1,2-dimetil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



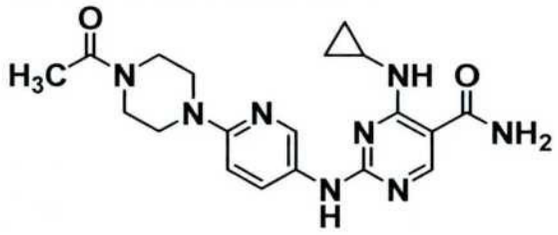
O composto do título foi preparado usando o mesmo Esquema sintético demonstrado no Exemplo 33 . MS encontrado para $C_{28}H_{32}N_8O_2$ como (M+H)+ 513.4.UV: λ = 208.6.

Exemplo 92. 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



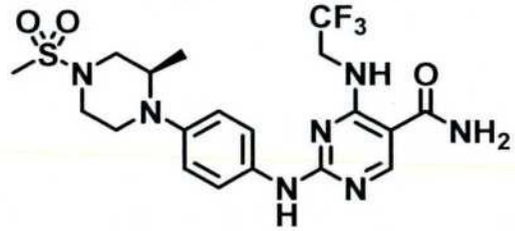
MS encontrado para $C_{15}H_{16}N_5OCl$ como (M+H)+ 318.0, 320.0. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 4.51 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). UV: λ = 205, 264.

Exemplo 93. 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



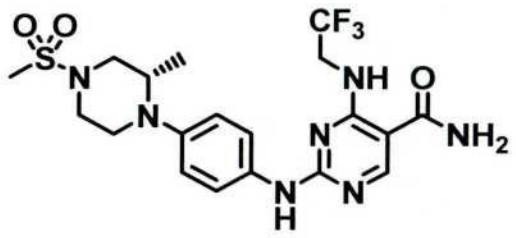
O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, e 1-(4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona (preparado a partir de 1-acetilpiperazina e 2-cloro-5-nitropiridina em duas Etapas). MS encontrado para C19H24N8O2 como (M+H)+ 397.0. 1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s amplo, 1H), 7,17 (d, 1H) 3,64 – 3,78 (m, 8H), 2,98 (n, 1H), 2,15 (s, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Exemplo 94 (R)-2-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



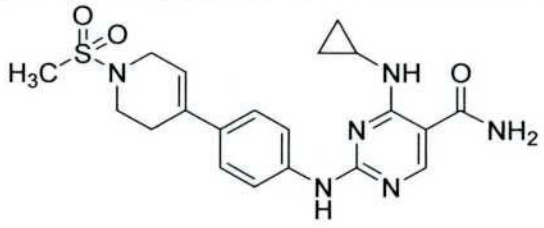
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{24}F_3N_7O_3S$ como (M+H)+ 488.4.

Exemplo 95. (S)-2-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



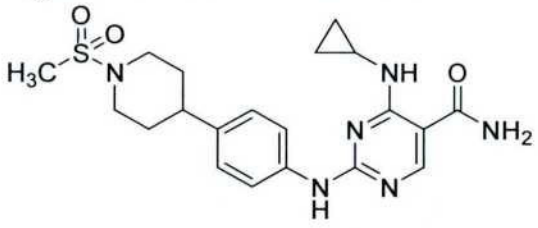
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{24}F_3N_7O_3S$ como (M+H)+ 488.3. UV: λ = 201, 275.

Exemplo 96. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



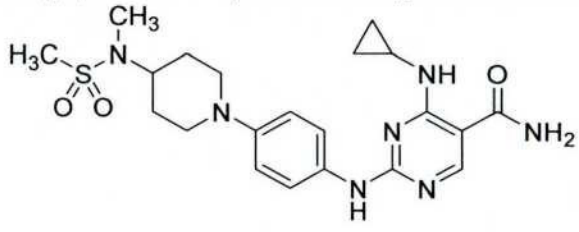
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_6O_3S$ como (M+H)+ 429.3.

Exemplo 97. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



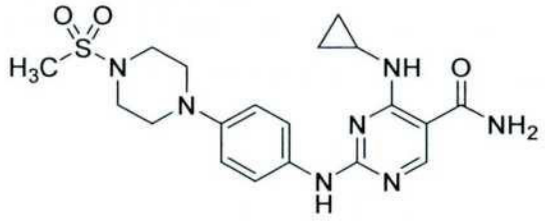
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_6O_3$ como (M+H)+ 431.3.

Exemplo 98. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(N-metilmetilsulfonamido)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



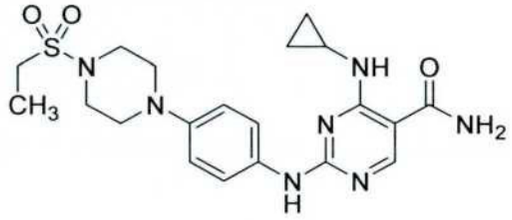
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{21}H_{29}N_7O_3S$ como (M+H)+ 460.2. UV: λ = 202, 272.

Exemplo 99. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



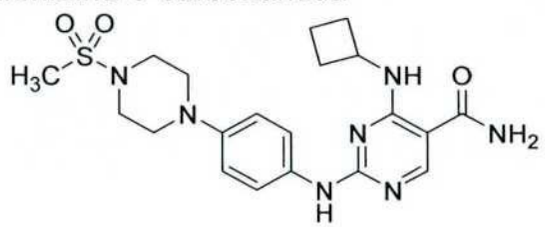
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O_3S$ como (M+H)+ 432.0.

Exemplo 100a. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



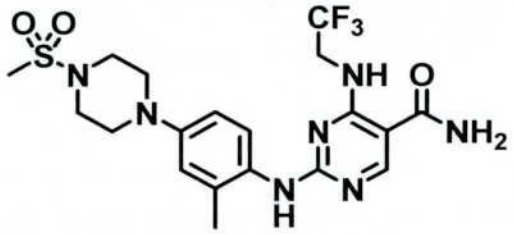
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3S$ como (M+H)+ 446.2. 1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,37 (s, 1H), 7,59 (s amplo, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,12 (q, 2H), 3,07 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). UV: λ = 275.

Exemplo 100b. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3S$ como (M+H)+ 446.0.

Exemplo 100c. 2-(2-metil-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



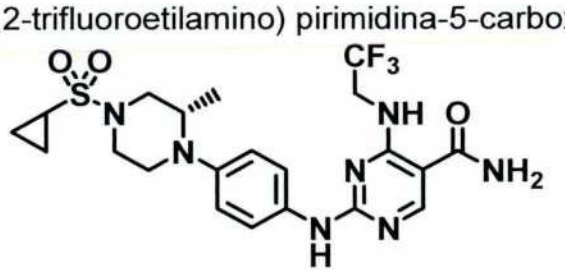
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoro-2-metilnitrobenzeno. MS encontrado para $C_{19}H_{24}F_3N_7O_3S$ como (M+H)+ 488.4. UV: λ = 227.

Exemplo 101a. (S)-2-(4-(4-(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{26}F_3N_7O_3S$ como (M+H)+ 502.4. UV: λ = 203, 274.

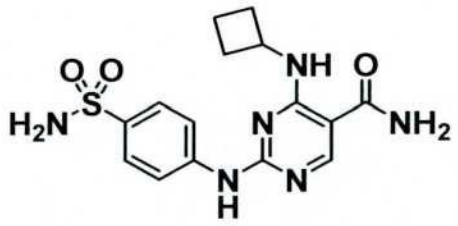
Exemplo 102. (S)-2-(4-(4-(ciclopropilsulfonil)-2-metilpiperazin -1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{26}F_3N_7O_3S$ como (M+H)+ 514.5.

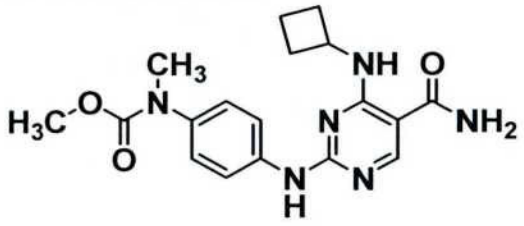
UV: λ = 202, 274.

Exemplo 103. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-sulfamoilfenilamino) pirimidina-5-carboxamida



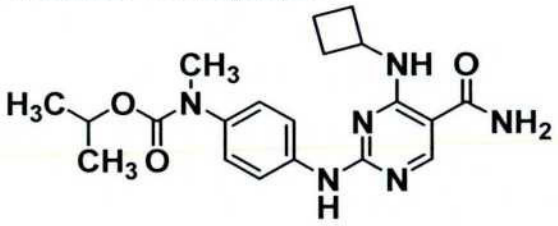
O composto acima foi preparado usando 4-aminobenzenossulfonamida usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{15}H_{18}N_6O_3S$ como (M+H)+ 363.0.

Exemplo 104. 4-(5-carbamoil-4-(ciclobutilamino) pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato de metila



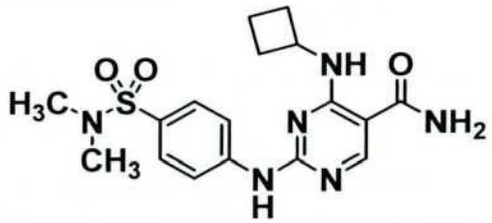
O composto acima foi preparado usando 4-aminofenil(metil)carbamato de metila (sintetizado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_3$ como (M+H)+ 371.0. UV: λ = 203, 263.

Exemplo 105. 4-(5-carbamol-4-(ciclobutilamino) pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato de isopropila



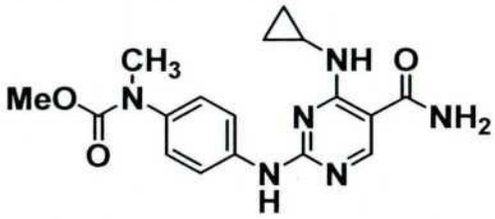
O composto acima foi preparado usando 4-aminofenil(metil)carbamato de isopropila (sintetizado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_6O_3$ como (M+H)+ 399.0. UV: λ = 277.

Exemplo 106. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamol) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



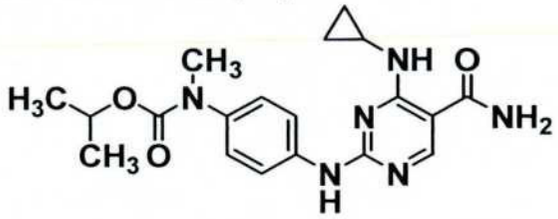
O composto acima foi preparado usando 4-amino-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (preparado a partir de cloreto de 4-nitrobenzenossulfonico e dimetil amina seguido de redução) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{22}N_6O_3S$ como (M+H)+ 391.0. UV: λ = 213, 288.

Exemplo 107. 4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino) pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato de metila



O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, e 4-aminofenil(metil)carbamato de metila (sintetizado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_3$ como (M+H)+ 357.0. UV: λ = 204, 273.

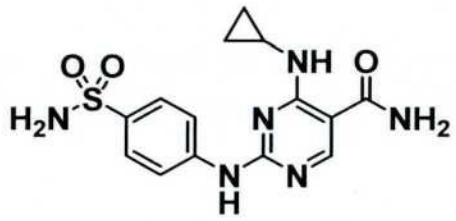
Exemplo 108. 4-(5-carbamol-4-(ciclopropilamino) pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato de isopropila



O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4, e 4-aminofenil(metil)carbamato de isopropila (sinteti-

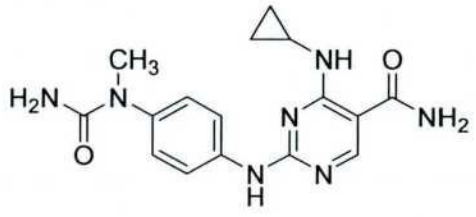
zado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas Etapas). MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_6O_3$ como (M+H)+ 385.0. UV: λ = 201, 276.

Exemplo 109. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-sulfamoilfenilamino) pirimidina-5-carboxamida



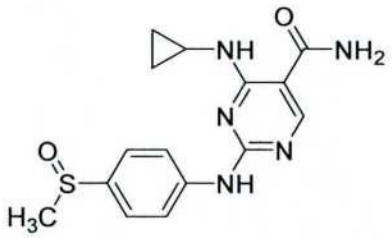
O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, e 4-aminobenzenossulfonamida. MS encontrado para $C_{14}H_{16}N_6O_3S$ como (M+H)+ 349.0. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.38 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 2H). UV: λ = 285.

Exemplo 110. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(1-metilureido) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina preparada a partir de N'Boc-N-metilfenileno diamina protegida em duas Etapas. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_7O_2$ como (M+H)+ 342.0. UV: λ = 205, 272.

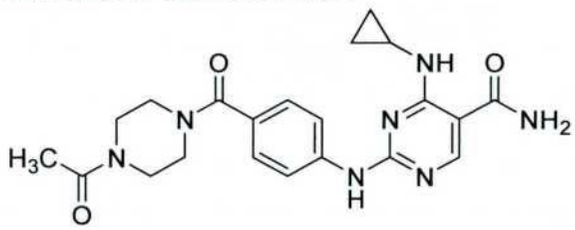
Exemplo 111. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilsulfinil) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

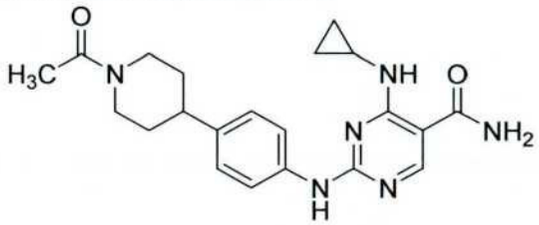
lar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, e usando 4-tiometilanilina seguido por oxidação usando mCPBA. MS encontrado para $C_{15}H_{17}N_5O_2S$ como (M+H)+ 332.1.

Exemplo 112. 2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



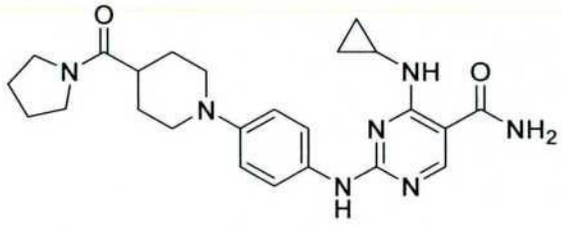
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina preparada a partir de cloreto de 4-nitrobenzol e N-acetilpiperazina em duas Etapas. MS encontrado para $C_{21}H_{25}N_7O_3$ como (M+H)+ 424.1.

Exemplo 113. 2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{26}N_6O_2$ como (M+H)+ 395.3.

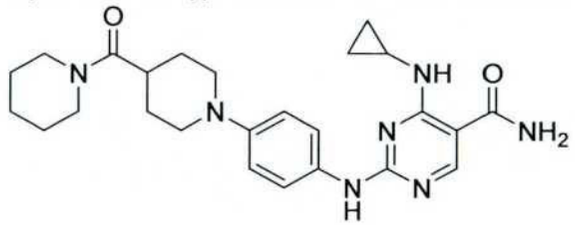
Exemplo 114. (ciclopropilamino)-2-(4-(4-(pirrolidine-1-carbonil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e isonipecotato de

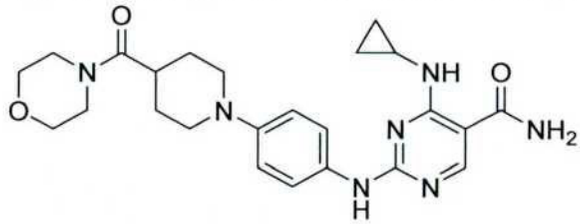
etila. MS encontrado para $C_{24}H_{31}N_7O_2$ como (M+H)+ 450.3. UV: λ = 271.

Exemplo 115. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(piperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e isonipecotate de etila. MS encontrado para $C_{25}H_{33}N_7O_2$ como (M+H)+ 464.3. UV: λ = 201, 271.

Exemplo 116. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(morfolina-4-carbonil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



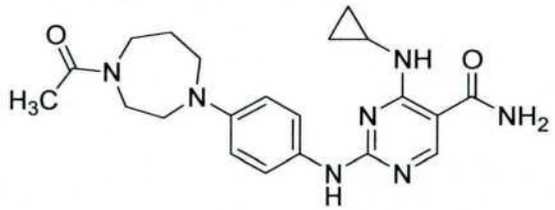
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e isonipecotato de etila. MS encontrado para $C_{24}H_{31}N_7O_3$ como (M+H)+ 466.3. UV: λ = 201, 230, 285.

Exemplo 117. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(ciclopropilsulfonil) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



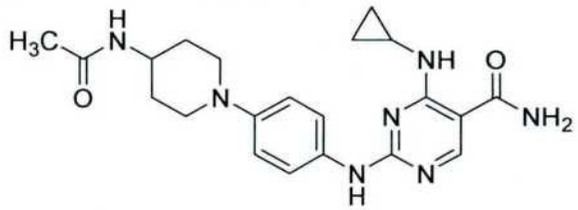
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_3S$ como (M+H)+ 458.2. UV: λ = 201, 231, 282.

Exemplo 118. 2-(4-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



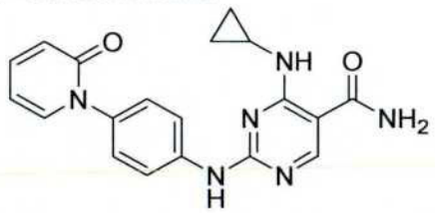
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 410.2. UV: λ = 234, 258.

Exemplo 119. 2-(4-(4-acetamidopiperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando uma anilina derivada de 4-Boc aminopiperidina e 4-fluoronitrobenzeno que foi convertido para a acetila depois da desproteção de Boc, então o grupo nitro foi reduzido para a anilina usando hidrogenação. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 410.2.

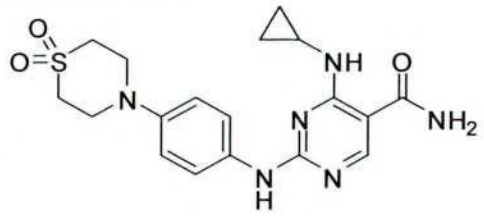
Exemplo 120. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando derivados de 4-iodoanilina e 2-hidroxipiridina anilina os quais foram acoplados usando CuI e um ligante adequado. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 363.2. UV: λ = 201, 274.

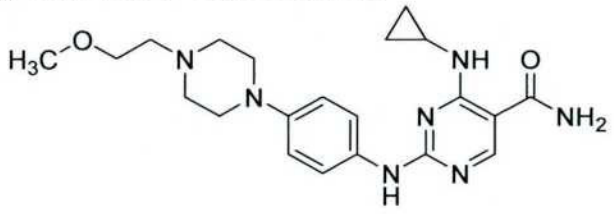
Exemplo 121. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-dioxotiomorfolino fenila-

mino)pirimidina-5-carboxamida



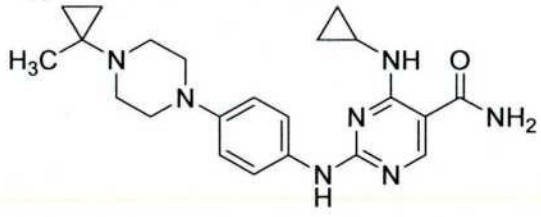
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_2S$ como (M+H)+ 403.2.

Exemplo 122. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



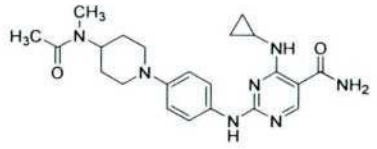
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e 1-metoxietilpiperazina em duas Etapas. MS encontrado para $C_{21}H_{29}N_7O_2$ como (M+H)+ 412.0.

Exemplo 123. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(1-metilciclopropil) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



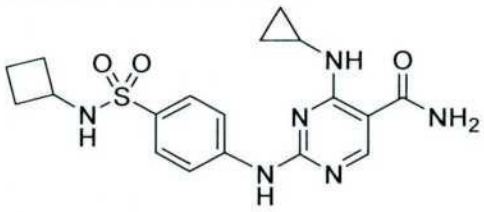
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O$ como (M+H)+ 408.3.

Exemplo 124. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



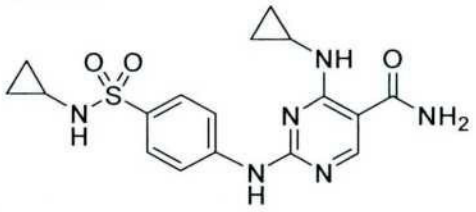
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina descrita previamente com a metilação do grupo N-acetila (CH_3I, Cs_2CO_3, DMF) sendo realizada antes da Etapa de redução nitro. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como (M+H)+ 424.2.

Exemplo 125. 2-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



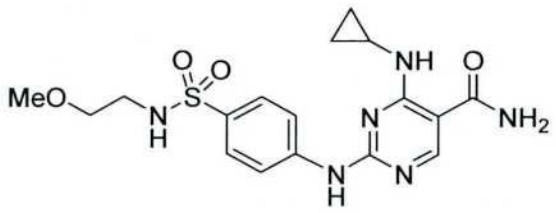
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila e ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_3S$ como (M+H)+ 403.0.

Exemplo 126. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamol) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



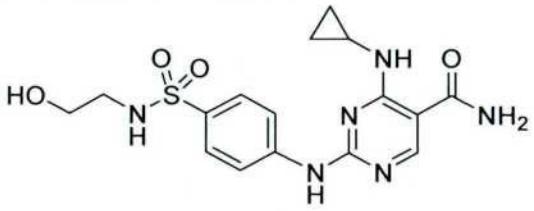
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina similar àquela descrita previamente. MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_3S$ como (M+H)+ 389.0.

Exemplo 127. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(2-metoxietil) sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



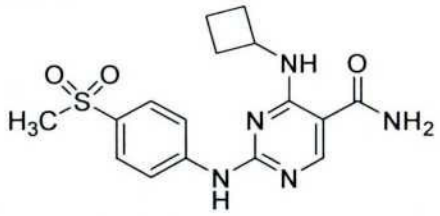
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina similar àquela descrita previamente. MS encontrado para $C_{17}H_{22}N_6O_4S$ como (M+H)+ 407.0.

Exemplo 128. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(2-hidroxietil) sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



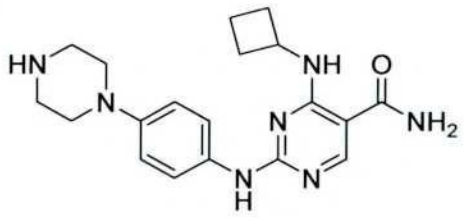
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina similar àquela descrita anteriormente. MS encontrado para $C_{16}H_{20}N_6O_4S$ como (M+H)+ 393.0.

Exemplo 129. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(metilsulfonil) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



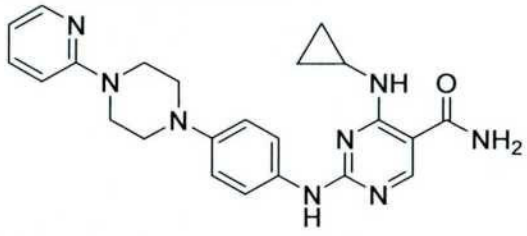
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_5O_3S$ como (M+H)+ 362.1. UV: λ = 292.

Exemplo 130. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(piperazin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



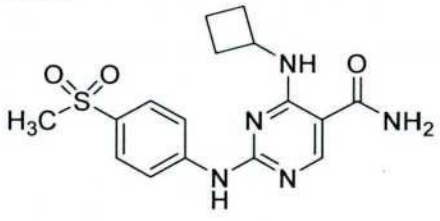
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O$ como (M+H)+ 368.3. UV: λ = 203, 229, 256, 288.

Exemplo 131. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



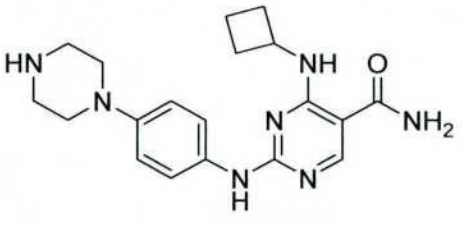
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{23}H_{26}N_8O$ como (M+H)+ 431.4.

Exemplo 132. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(metilsulfonil) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_5O_3S$ como (M+H)+ 362.1.

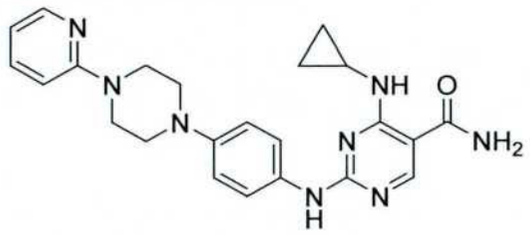
Exemplo 133. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(piperazin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

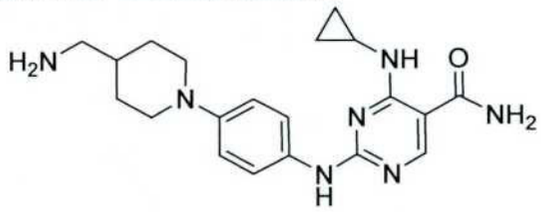
lar àquele descrito no Exemplo 1. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O$ como (M+H)+ 368.3.

Exemplo 134. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



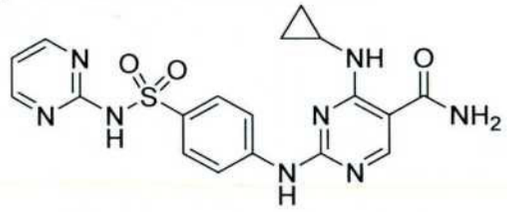
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{23}H_{26}N_8O$ como (M+H)+ 431.4.

Exemplo 135. 2-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



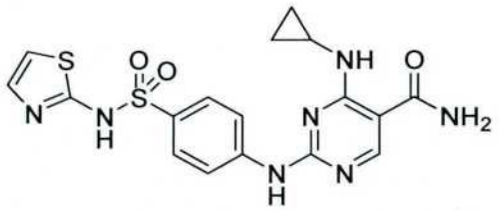
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O$ como (M+H)+ 382.5.

Exemplo 136. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-pirimidin-2-ilsulfamol)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



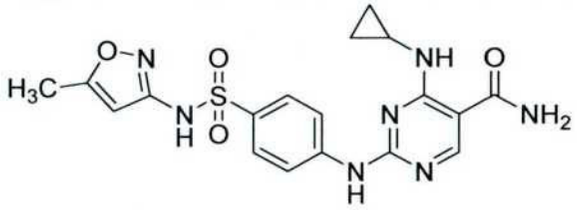
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{18}N_8O_3S$ como (M+H)+ 427.0.

Exemplo 137. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-tiazol-2-ilsulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



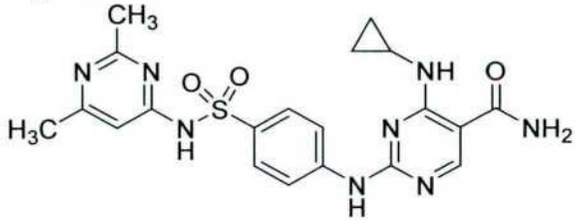
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{17}N_7O3S2$ como (M+H)+ 432.0.

Exemplo 138. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(5-metilisoxazol-3-il)sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



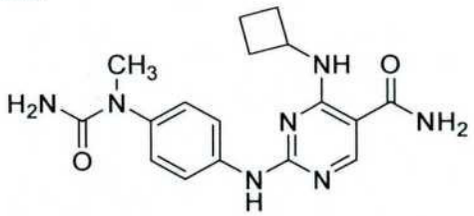
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_4S$ como (M+H)+ 430.0.

Exemplo 139. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)sulfamol)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{22}N_8O_3S$ como (M+H)+ 455.0.

Exemplo 140. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(1-metilureido)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{21}N_7O_2$ como

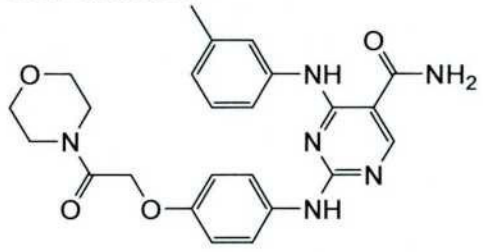
(M+H)+ 356.3. UV: λ = 202, 263.

Exemplo 141. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(trifluorometóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



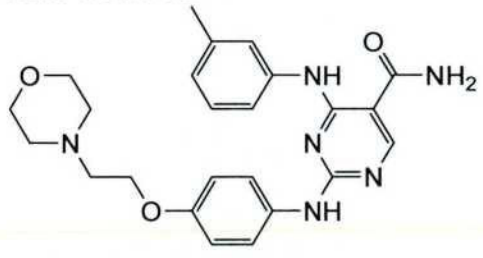
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{16}H_{16}N_5O_2F_3$ como (M+H)+ 368.0.

Exemplo 143. 2-(4-(2-morfolino-2-oxoetóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida



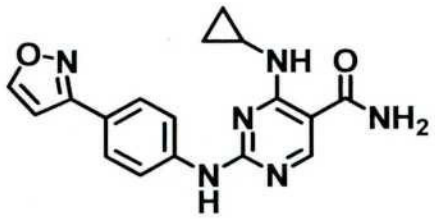
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, com meta-toluidina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{24}H_{26}N_6O_4$ como (M+H)+ 463.3. UV: λ = 282.

Exemplo 145. 2-(4-(2-morfolinoetóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida



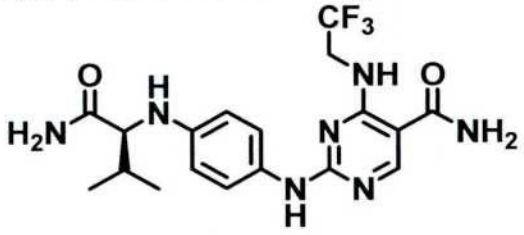
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, com meta-toluidina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{24}H_{28}N_6O_3$ como (M+H)+ 449.3. UV: λ = 281.

Exemplo 147. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(isoxazol-3-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



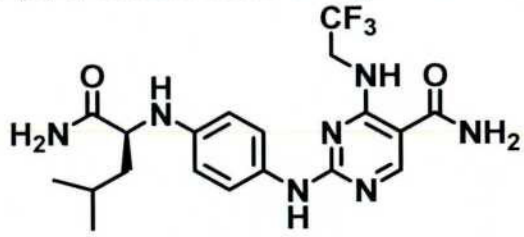
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{16}N_6O_2$ como (M+H)+ 337.3. UV: λ = 298.5.

Exemplo 148. (S)-2-(4-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trufluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de (S)-valina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{18}H_{22}F_3N_7O_2$ como (M+H)+ 426.4. UV: λ = 225, 294. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 7.19 (s amplo, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.35 (s amplo, 2H), 3.58 (d, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.10 (dd, 6H).

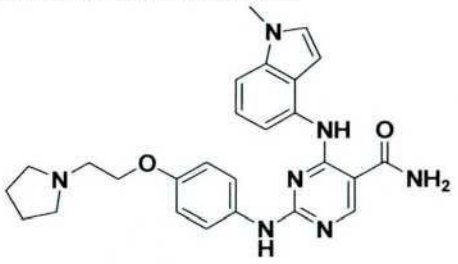
Exemplo 149. (S)-2-(4-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



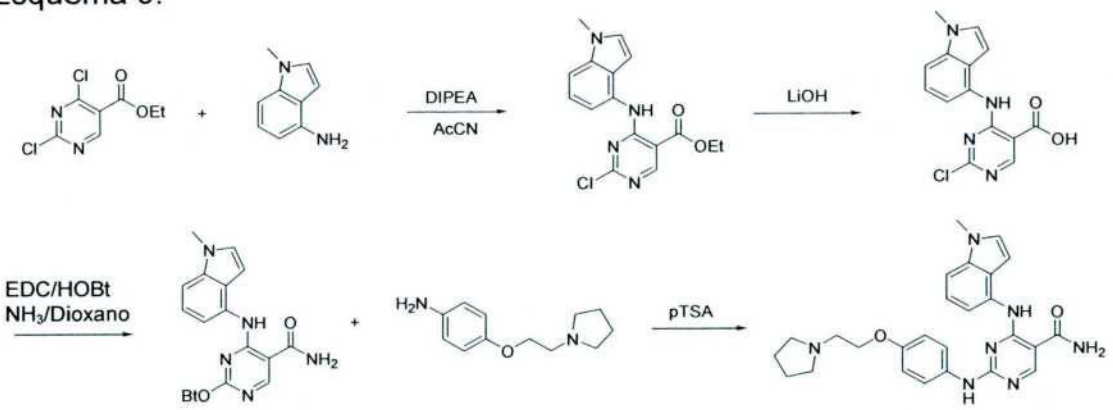
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina similar àquela descrita anteriormente. MS encontrado para $C_{19}H_{24}F_3N_7O_2$ como (M+H)+ 440.4. UV: λ = 226, 303.

Exemplo 151. 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-

il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



Esquema 9:



Etapa 1: Para uma solução de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (328 mg, 1,48 mmol) e 1-metil-1H-indol-4-amina (260 mg, 1,78 mmol) em CH_3CN (6 mL) à temperatura ambiente, DIEA (0,4 mL, 2,22 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. Água (15 mL) foi adicionada para induzir precipitação. O precipitado foi coletado, seco em vácuo para dar 2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino) pirimidina-5-carboxilato de etila como um sólido.

Etapa 2: Para uma solução de 2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino) pirimidina-5-carboxilato de etila (bruto da Etapa 1) em TF (4 mL), foi adionado 1N de LiOH aq. (2.25 mL, 2,25 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Com a acidificação da mistura com 1N HCl, sólidos brancos precipitaram-se, os quais foram coletados, e secos à vácuo para dar ácido 2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino) pirimidina- 5-carboxílico (325 mg). MS 303.3, 305.3 (M+H, CI padrão)

Etapa 3: Para uma solução de ácido 2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-5-carboxílico (325 mg, 1,08 mmol) e HOBt (198 mg, 1,29 mmol) em DMF (4 mL), EDC (248 mg, 1,29 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. Amônia (0,5 M em dioxano,

8,00 mL, 4,00 mmols) foi adicionada. Ela foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 1 N HCl, depois com $NaHCO_3$ 5%, seca sobre Na_2SO_4, concentrada em vácuo para dar 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida (378 mg). MS 401.4 (M+H)

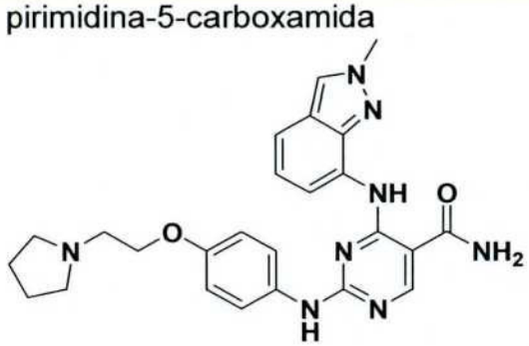
Etapa 4: Para uma solução de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilóxi)-4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida (62 mg, 0,15 mmol) em NMP (1 ml) foi adicionada 4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)anilina (31 mg, 0,15 mmol) e hidrato de ácido p-tolueno sulfônico (28 mg, 0,15 mmol). Ela foi aquecida a 100 °C por 4 h, e foi purificada por HPLC preparativo para dar 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida (32 mg). MS encontrado para $C_{26}H_{29}N_7O_2$ como (M+H)+ 472.4. UV: λ = 216.9, 257.0.

Exemplo 152. 4-(1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il) etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 151. MS encontrado para $C_{25}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 458.4. UV: λ = 214.5, 249.9, 280.7.

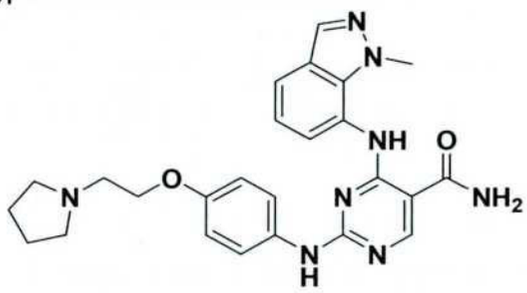
Exemplo 153. 4-(2-metil-2H-indazol-7-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

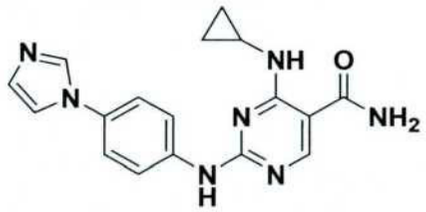
lar àquele descrito no Exemplo 151. MS encontrado para $C_{25}H_{28}N_8O_2$ como (M+H)+ 473.4. UV: λ = 211.0, 275.9.

Exemplo 154. 4-(1-metil-1H-indazol-7-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



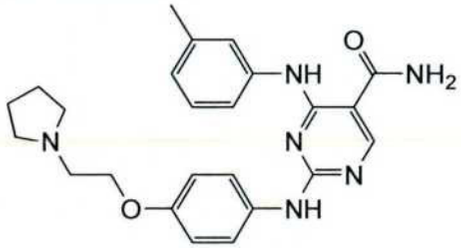
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 151. MS encontrado para $C_{25}H_{28}N_8O_2$ como (M+H)+ 473.4. UV: λ = 208.6, 286.6.

Exemplo 155. 2-(4-(1H-imidazol-1-ilfenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito acima. MS encontrado para $C_{17}H_{17}N_7O$ como (M+H)+ 336.3. UV: λ = 245.2, 321.1.

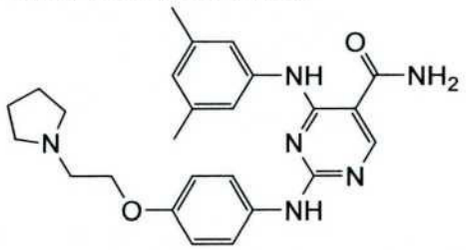
Exemplo 156. 2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando meta-anisidina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{24}H_{28}N_6O_2$ como (M+H)+ 433.3. UV: λ = 283.

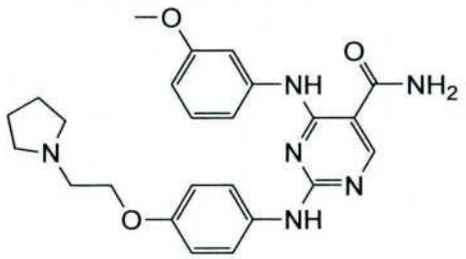
Exemplo 157. 4-(3,5-dimetilfenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-

il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



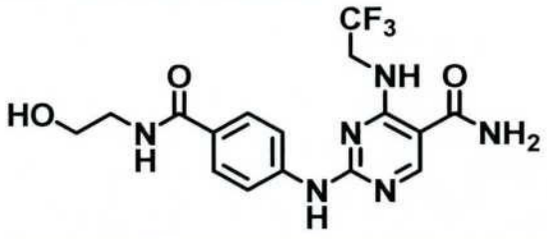
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando 3,5-dimetilanilina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{25}H_{30}N_6O_2$ como (M+H)+ 447.3. UV: λ = 283.

Exemplo 158. 4-(3-metoxifenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



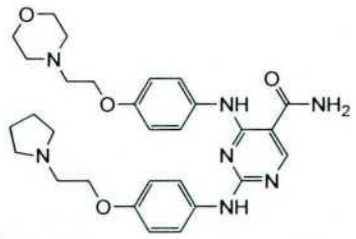
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com meta-anisidina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{24}H_{28}N_6O_3$ como (M+H)+ 449.3. UV: λ = 282.

Exemplo 161. 2-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



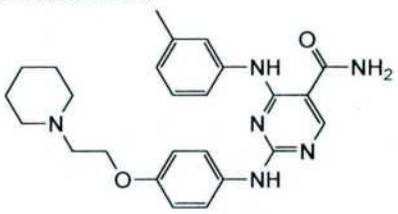
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{17}F_3N_6O_3$ como (M+H)+ 399.3.

Exemplo 162. 4-(4-(2-morpholinoetóxi)fenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



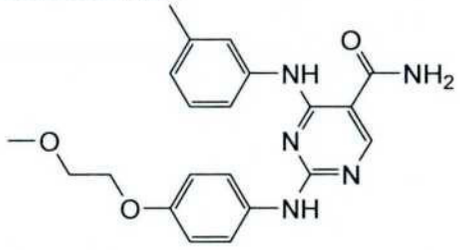
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 2. MS encontrado para $C_{29}H_{37}N_7O_4$ como (M+H)+ 548.3. UV: λ = 283.

Exemplo 163. 2-(4-(2-(piperidin-1-il)etóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida



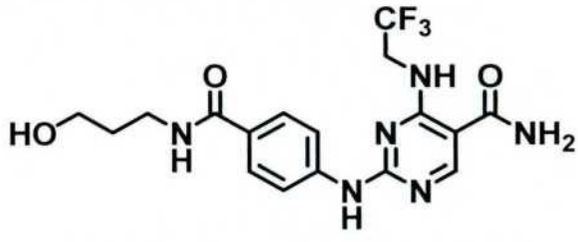
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando meta-toluidina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{25}H_{30}N_6O_2$ como (M+H)+ 447.3.

Exemplo 165. 2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida



MS encontrado para $C_{21}H_{23}N_5O_3$ como (M+H)+ 394.3. UV: λ = 285.

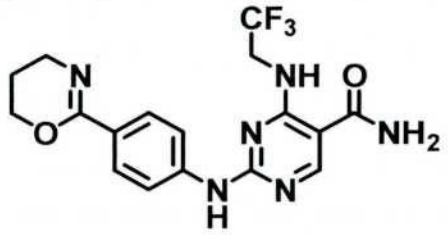
Exemplo 166. 2-(4-(3-hidroxipropilcarbamoil)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclo-

butilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{19}F_3N_6O_3$ como (M+H)+ 413.4. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,59 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 4,42 (q, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 1,83 (m, 2H).

Exemplo 167. 2-(4-(5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-il) fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



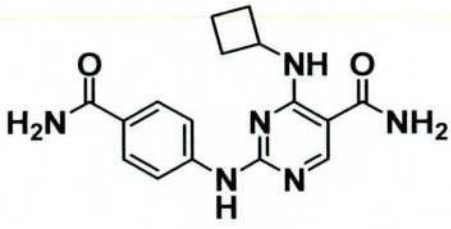
O composto acima foi preparado tratando o Exemplo 166 com dietilaminossulfurtrifluoreto e DIPEA em diclorometano. MS encontrado para $C_{17}H_{17}F_3N_6O_2$ como (M+H)+ 395.2. UV: λ = 221, 310. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,93 (dd, 2H), 4,33 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 253 (m, 2H), 1,21 (t, 2H).

Exemplo 168. 4-(ciclobutilamino)-2-(p-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida



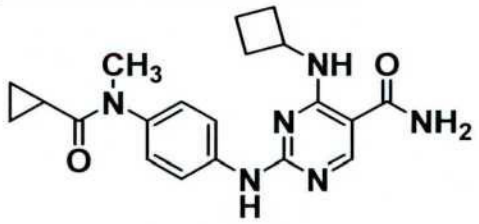
O composto acima foi preparado usando para-toluidina e um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_5O$ como (M+H)+ 298.0.

Exemplo 169. 2-(4-carbamoilfenilamino)-4-(ciclobutilamino) pirimidina-5-carboxamida



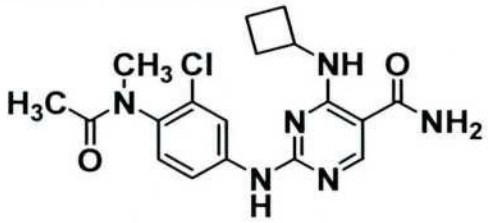
O composto acima foi preparado usando 4-aminobenzamida usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{16}H_{18}N_6O_2$ como (M+H)+ 327.0.

Exemplo 170. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



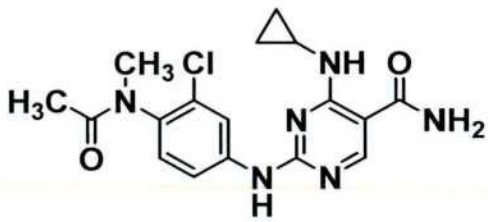
O composto acima foi preparado usando N-(4-aminofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida (sintetizado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_6O_2$ como (M+H)+ 381.0.

Exemplo 171. 2-(3-cloro-4-(N-metilacetamido)fenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando N-(4-amino-2-clorofenil)-N-metilacetamida (preparado a partir de 2-cloro-4-nitroanilina em três Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{19}ClN_6O_2$ como (M+H)+ 375.0, 377.0.

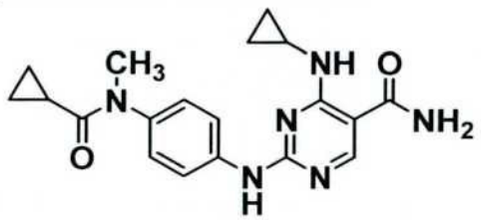
Exemplo 172. 2-(3-cloro-4-(N-metilacetamido)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4, e N-(4-amino-2-clorofenil)-N-metilacetamida (preparado a partir de 2-cloro-4-nitroanilina em três Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{19}ClN_6O_2$ como (M+H)+ 375.0, 377.0. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ

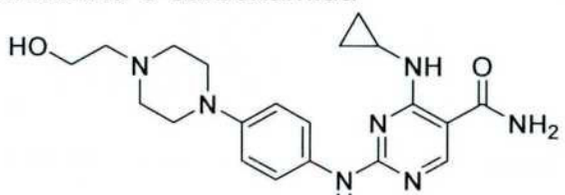
8,43 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,01 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Exemplo 173. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



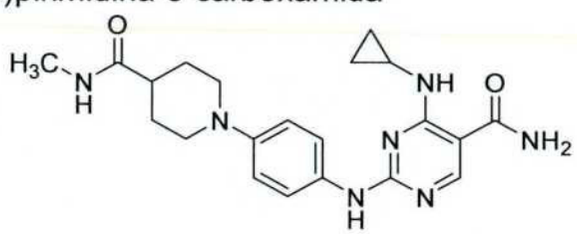
O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Exemplo 139 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina na Etapa 4, e N-(4-aminofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida (sintetizado from N-metil 4-nitroanilina em duas Etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_6O_2$ como (M+H)+ 367.1.

Exemplo 174. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 398.3.

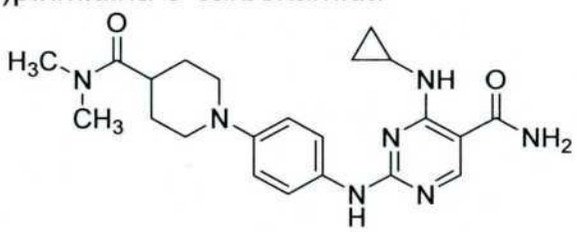
Exemplo 175. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilcarbamol) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e isonipecotato de

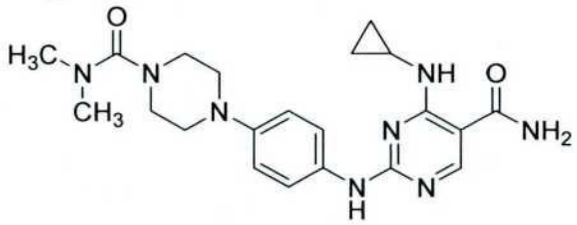
etila. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como (M+H)+ 410.0.

Exemplo 176. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



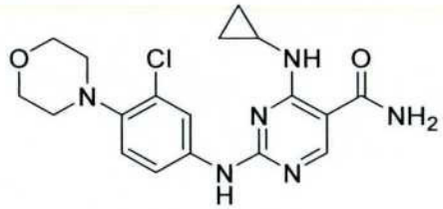
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma derivados de 4-fluoronitrobenzeno e isonipecotato de etila. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como (M+H)+ 424.0.

Exemplo 177. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamol) piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



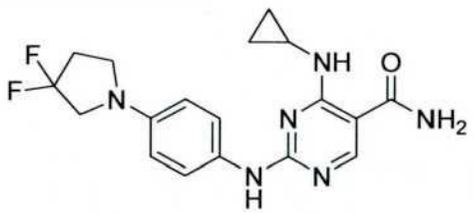
O composto acima foi preparado tratando 4-(4-nitrofenil)piperazina-1-carboxamida com hidreto de sódio e iodeto de metila, depois reduzindo o nitro usando hidrogenação. A anilina foi então acoplada usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{28}N_8O_2$ como (M+H)+ 425.2.

Exemplo 178. 2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



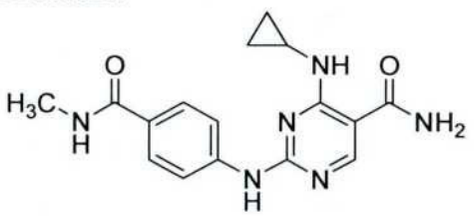
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{21}N_6O_2Cl$ como (M+H)+ 389.0, 391.0.

Exemplo 179 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



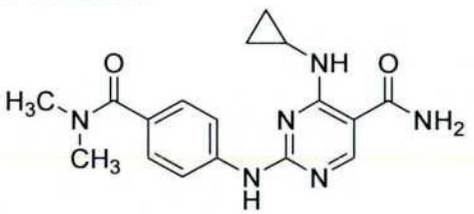
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 3,3-difluoropirrolidina e 4-fluoronitrobenzeno em duas Etapas. MS encontrado para $C_{18}H_{20}N_6OF_2$ como (M+H)+ 375.0.

Exemplo 180. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilcarbamol) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



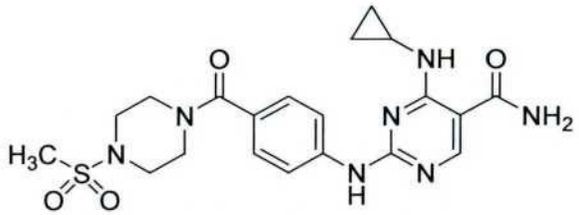
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-nitrobenzolcloreto e metilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{18}N_6O_2$ como (M+H)+ 327.0.

Exemplo 181. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(dimetilcarbamol) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



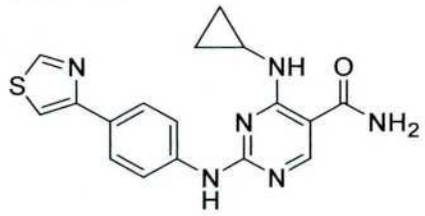
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-nitrobenzolcloreto e dimetilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_2$ como (M+H)+ 341.0.

Exemplo 182. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil) piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



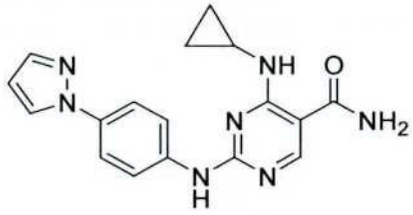
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-nitrobenzolcloreto. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_4S$ como (M+H)+ 460.1.

Exemplo 183. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(tiazol-4-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



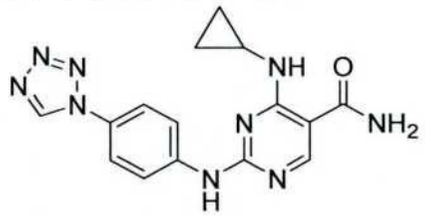
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{16}N_6OS$ como (M+H)+ 353.2.

Exemplo 184. 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{17}N_7O$ como (M+H)+ 336.3.

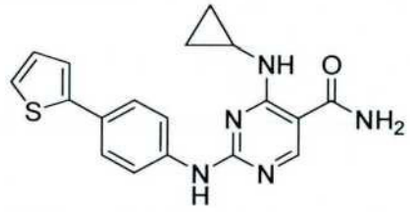
Exemplo 185. 2-(4-(1H-tetrazol-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

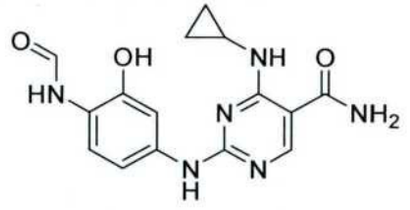
lar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{15}H_{15}N_9O$ como (M+H)+ 338.2.

Exemplo 186. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(tiofen-2-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



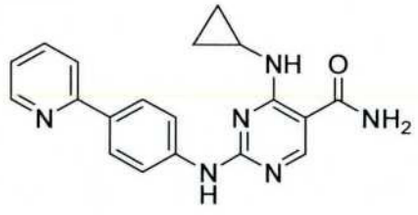
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{17}N_5OS$ como (M+H)+ 352.2.

Exemplo 187. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-formamido-3-hidroxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida



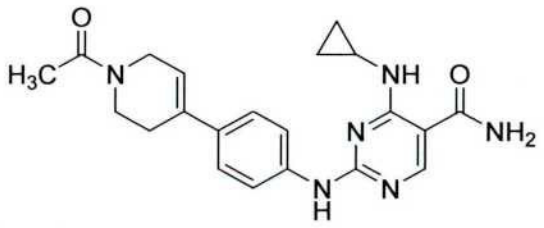
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina usando 6-aminobenzoxazol que posteriormente hidrolizou durante purificação produzindo o composto do título. MS encontrado para $C_{15}H_{16}N_6O_3$ como (M+H)+ 329.2.

Exemplo 188. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piridin-2-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



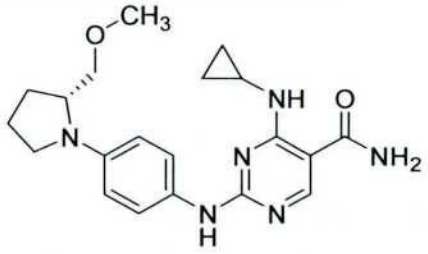
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{18}N_6O$ como (M+H)+ 347.3.

Exemplo 189. 2-(4-(1-acetil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



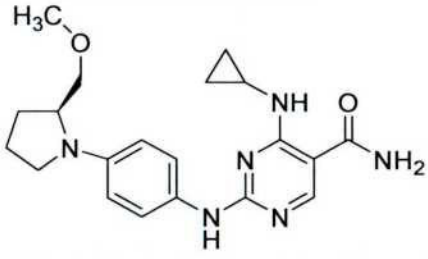
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{24}N_6O_2$ como (M+H)+ 393.3.

Exemplo 190. (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metoximetil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e usando uma anilina preparada em duas Etapas a partir de 4-fluoronitrobenzeno e (R)-2-metoximetilpirrolidina. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_6O_2$ como (M+H)+ 383.3.

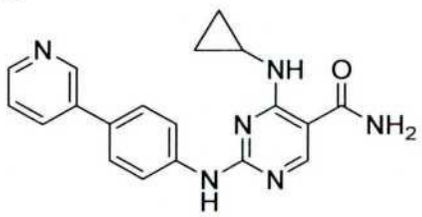
Exemplo 191. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metoximetil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 190 usando (S)-2-metoximetilpirrolidina no lugar do isômero-(R). MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_6O_2$ como (M+H)+ 383,3. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,38 (amplo s, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 0,93 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

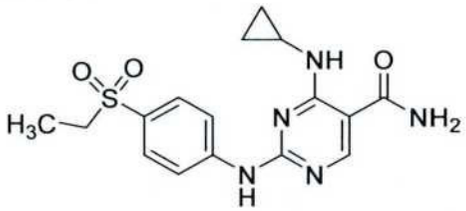
Exemplo 192. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piridin-3-il) fenilamino)

pirimidina-5-carboxamida



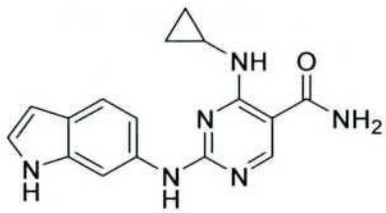
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{18}N_6O$ como (M+H)+ 347,3.

Exemplo 193. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(etilsulfonil) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



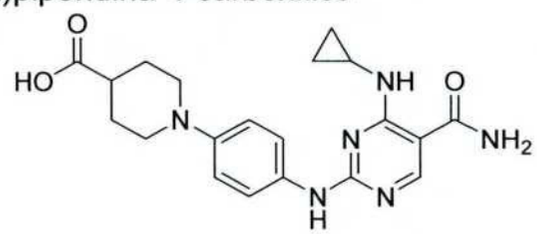
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_5O_3S$ como (M+H)+ 362,1.

Exemplo 194. 2-(1H-indol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{16}N_6O$ como (M+H)+ 309,2.

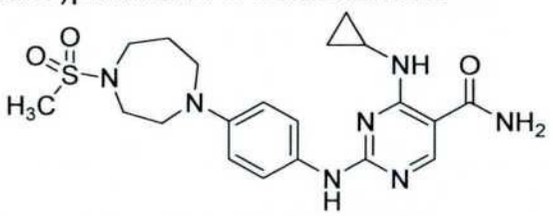
Exemplo 195. ácido 1-(4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino) pirimidin-2-ilamino)fenil)piperidina-4-carboxílico



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

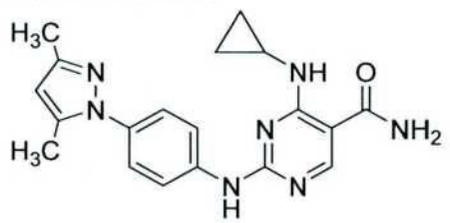
lar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivados de isonipecotato de etila e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_6O3$ como (M+H)+ 397,2.

Exemplo 196. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



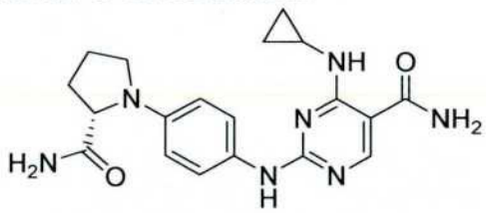
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de homopiperazina protegida por Boc e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3S$ como (M+H)+ 446,2.

Exemplo 197. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{21}N_7O$ como $(M+H)^+$ 364,2.

Exemplo 198. (S)-2-(4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de (S)-prolinamida e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{19}H_{23}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 382,0.

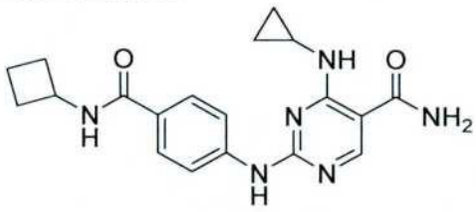
Exemplo 199. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(ciclopropilcarbamoil)

fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



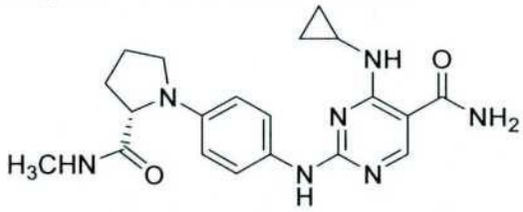
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, usando uma anilina derivada de cloreto de 4-nitrobenzoíla em duas etapas. MS encontrado para $C_{18}H_{20}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 353,0.

Exemplo 200. 2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



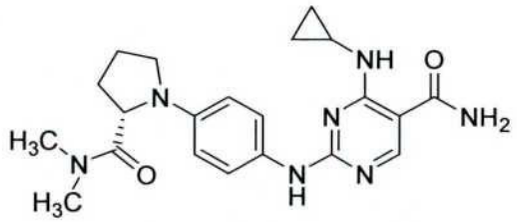
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 199. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 367,3.

Exemplo 201. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



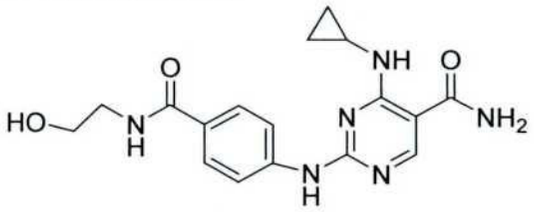
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de (S)-prolina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 396,0.

Exemplo 202. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



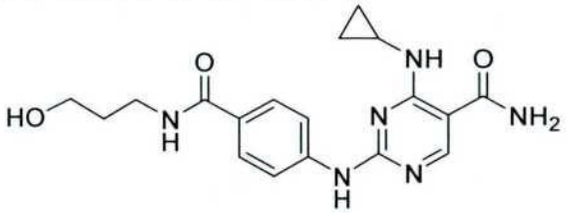
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 410,0.

Exemplo 203. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-hidroxietilcarbamoil) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



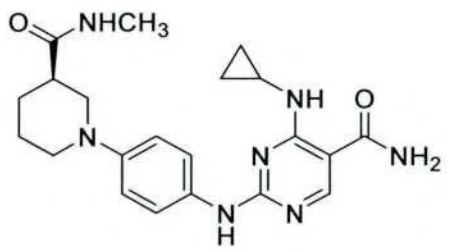
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de cloreto de 4-nitrobenzoíla e etanolamina. MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_3$ como $(M+H)^+$ 357,0.

Exemplo 204. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-hidroxipropilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



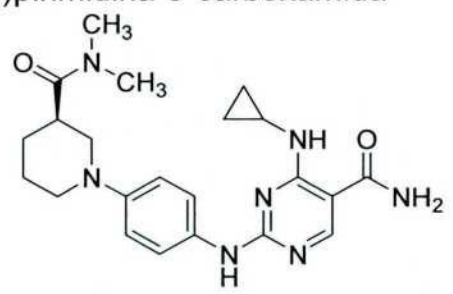
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de cloreto de 4-nitrobenzoíla e propanolamina. MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_3$ como $(M+H)^+$ 371,0.

Exemplo 205. (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 410,0.

Exemplo 206. (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(dimetilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



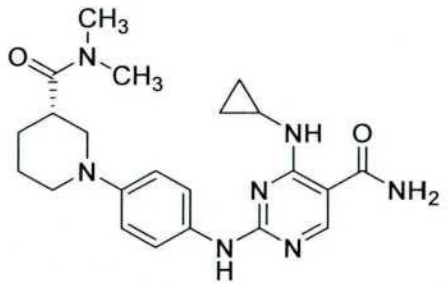
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 424,0.

Exemplo 207. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



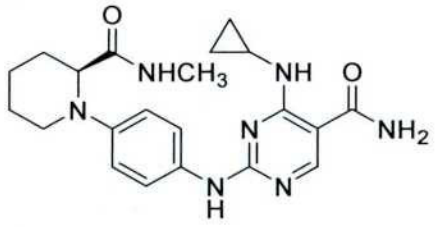
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 410,2.

Exemplo 208. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(dimetilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



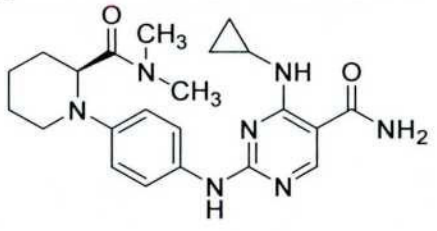
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 424,2.

Exemplo 209. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 410,2.

Exemplo 210. (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



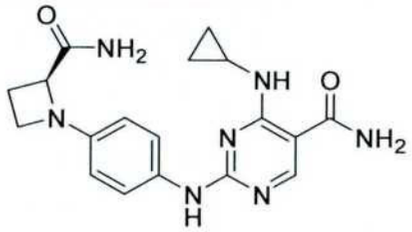
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 424,2.

Exemplo 211. 4-(ciclopropilamino)-2-(quinoxalin-6-ilamino) pirimidina-5-carboxamida



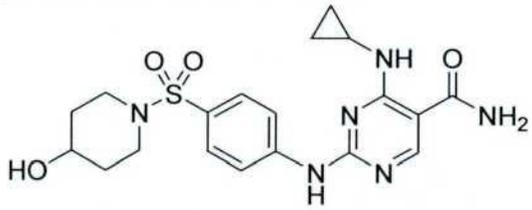
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{15}N_7O$ como $(M+H)^+$ 322,1.

Exemplo 212. (S)-2-(4-(2-carbamoilazetidin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



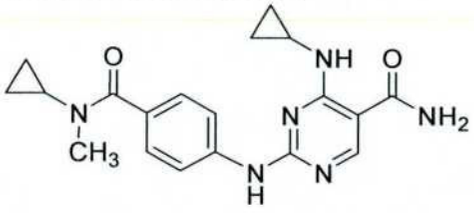
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{18}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 368,1.

Exemplo 213. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



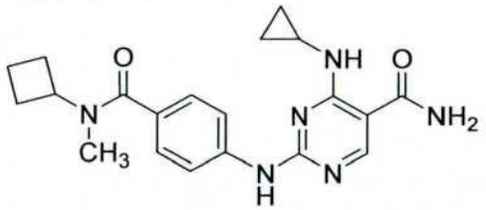
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina preparada a partir de cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila e 4-hidroxipiperidina. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_6O_4S$ como $(M+H)^+$ 433,0.

Exemplo 214. 2-(4-(ciclopropil(metil)carbamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 367,0.

Exemplo 215. 2-(4-(ciclobutil(metil)carbamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



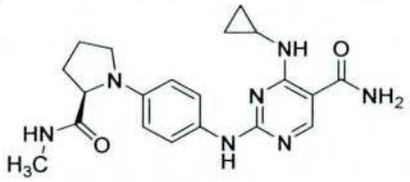
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 381,0.

Exemplo 216. 2-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



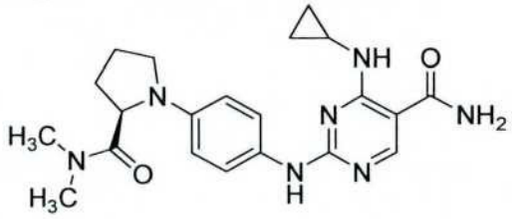
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{19}N_7O$ como $(M+H)^+$ 362,4.

Exemplo 217. (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



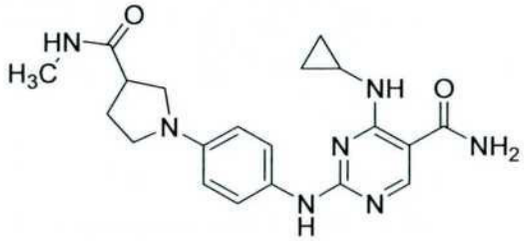
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 396,0.

Exemplo 218. (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



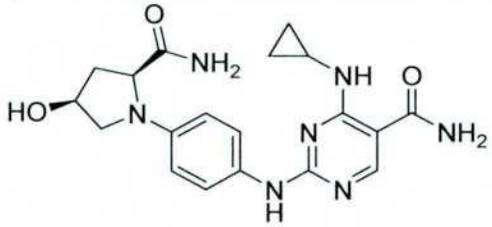
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 410,0.

Exemplo 219. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(metilcarbamoil) pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



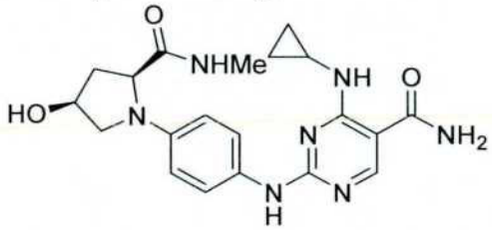
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 396,5.

Exemplo 220. 2-(4-((2S,4S)-2-carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



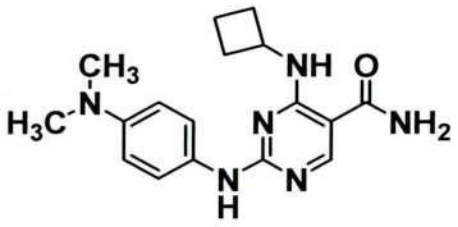
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{19}H_{23}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 398,5.

Exemplo 221. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((2S,4S)-4-hidróxi-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



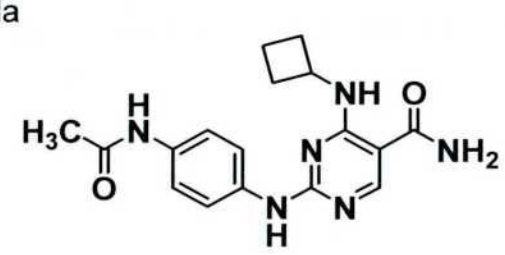
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 412,5.

Exemplo 222. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



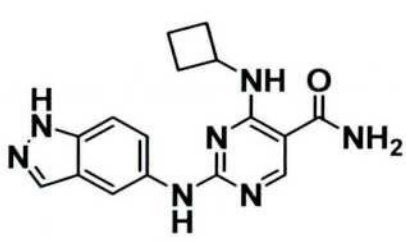
O composto acima foi preparado usando N,N-dimetilbenzeno-1,4-diamina usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{22}N_6O$ como $(M+H)^+$ 327,0.

Exemplo 223. 2-(4-acetamidofenilamino)-4-(ciclobutilamino) pirimidina-5-carboxamida



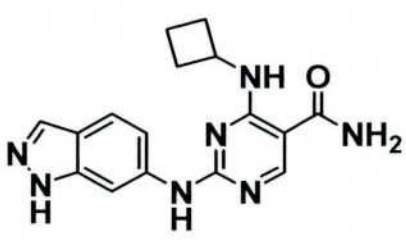
O composto acima foi preparado usando N-(4-aminofenil)acetamida usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_{2\ como}$ $(M+H)^+$ 341,0.

Exemplo 224. 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclobutilamino) pirimidina-5-carboxamida **16**.



O composto acima foi preparado usando 1H-indazol-5-amina usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{16}H_{17}N_7O$ como $(M+H)^+$ 324,0.

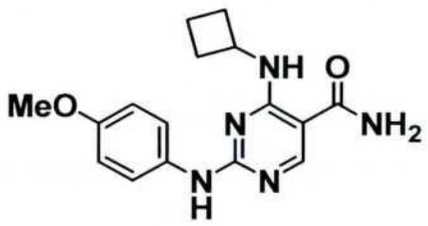
Exemplo 225. 2-(1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando 1H-indazol-6-amina

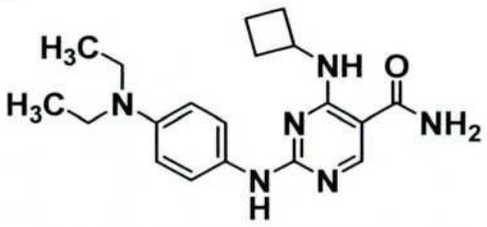
usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{16}H_{17}N_7O$ como $(M+H)^+$ 324,0. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,92 (m, 2H)

Exemplo 226. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-metoxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida



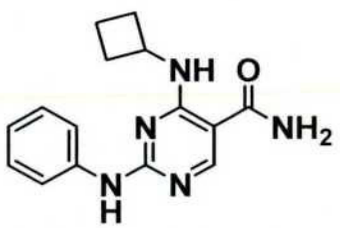
O composto acima foi preparado usando *p*-anisidina usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_5O_2$ como $(M+H)^+$ 314,0.

Exemplo 227. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(dietilamino)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando *N,N*-dietil fenilenediamina usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{26}N_6O$ como $(M+H)^+$ 355,2.

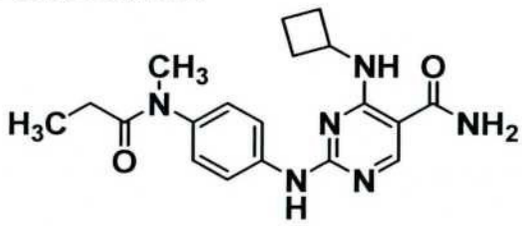
Exemplo 228. 4-(ciclobutilamino)-2-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida.



O composto acima foi preparado usando anilina usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{15}H_{17}N_5O$ como $(M+H)^+$ 284,0.

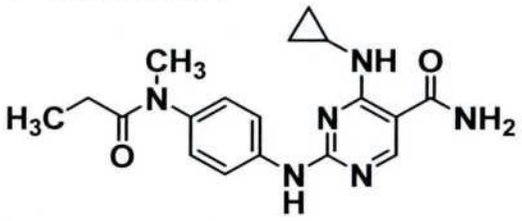
Exemplo 229. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(N-metilpropionamido) fe-

nilamino)pirimidina-5-carboxamida



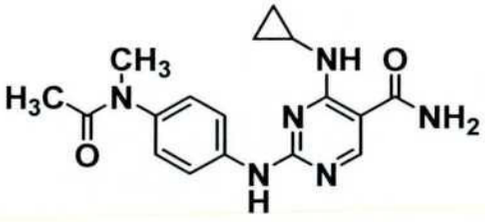
O composto acima foi preparado usando N-(4-aminofenil)-N-metilpropionamida (sintetizada a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 369,0.

Exemplo 230. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-metilpropionamido) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e N-(4-aminofenil)-N-metilpropionamida (sintetizado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas etapas). MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 355,0.

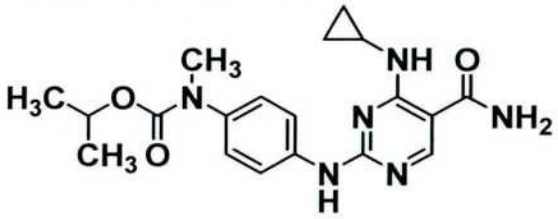
Exemplo 231. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-metilacetamido) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida (o qual foi preparado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas etapas) MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 341,0.

Exemplo 232. 4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-

ilamino)fenil(metil)carbamato de isopropila



O composto acima foi preparado usando um intermediário sintetizado como descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e 4-aminofenil(metil)carbamato de isopropila (sintetizado a partir de N-metil 4-nitroanilina em duas etapas). MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_6O_3$ como $(M+H)^+$ 385,0.

Exemplo 233. 4-(ciclopropilamino)-2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{17}N_5O_3$ como $(M+H)^+$ 328,2.

Exemplo 234. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-morfolinofenilamino) pirimidina-5-carboxamida



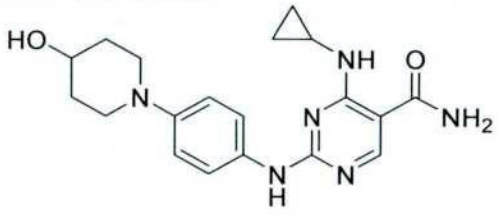
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 355,0. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,50 (amplo s, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 0,92 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Exemplo 235. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piperidin-1-il)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



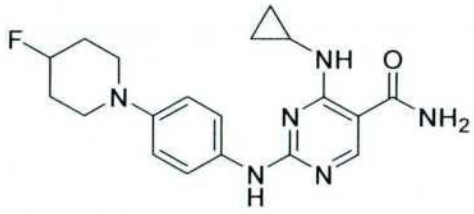
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_{x6}O$ como $(M+H)^+$ 353,2.

Exemplo 236. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



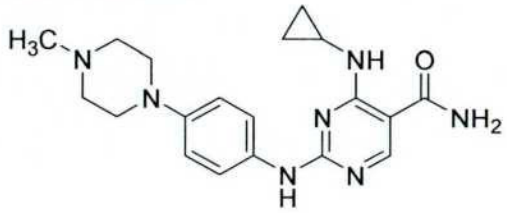
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e 4-hidroxipiperidina. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 369,0.

Exemplo 237. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-fluoropiperidin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



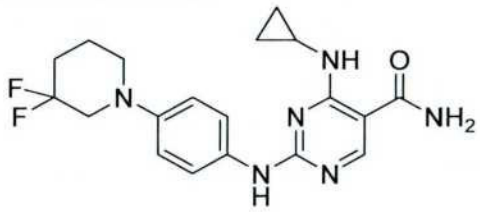
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e 4-fluoropiperidina. MS encontrado para $C_{19}H_{23}N_6OF$ como $(M+H)^+$ 371,0.

Exemplo 238. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



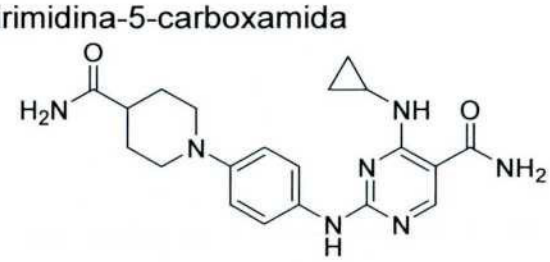
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e 1-metilpiperazina. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O$ como $(M+H)^+$ 368,3.

Exemplo 239. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



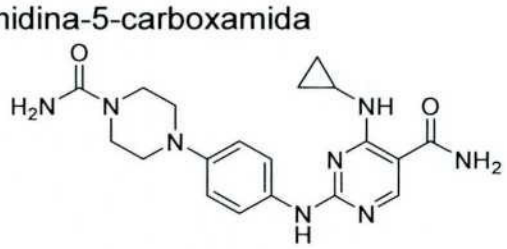
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e 3,3-difluoropiperidina. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_6OF_2$ como $(M+H)^+$ 389,0.

Exemplo 240. 2-(4-(4-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina prepared from 4-fluoronitrobenzeno e isonipecotamida seguido por redução usando hidrogênio e Pd/C em metanol. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 396,2.

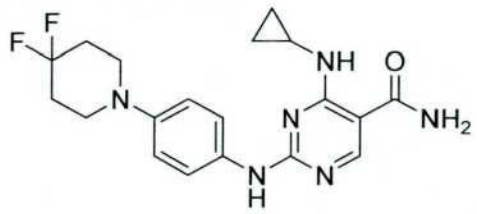
Exemplo 241. 2-(4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando uma anilina preparada a partir de

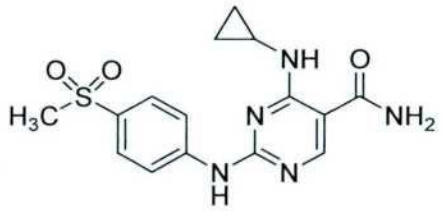
4-piperazinilnitrobenzeno em duas etapas. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 397,2.

Exemplo 242. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 com ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoronitrobenzeno e 4,4-difluoropiperidina. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_6OF_2$ como $(M+H)^+$ 389,0.

Exemplo 244. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilsulfonil)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



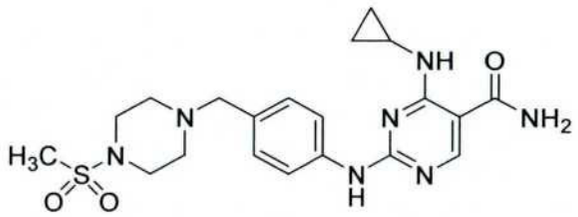
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{15}H_{17}N_5O_3S$ como $(M+H)^+$ 348,1.

Exemplo 245. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metiltio)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{15}H_{17}N_5OS$ como $(M+H)^+$ 316,1.

Exemplo 246. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



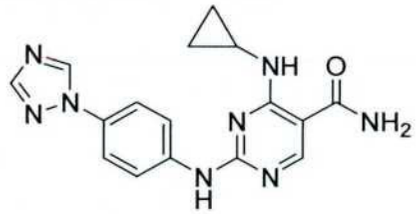
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_3S$ como $(M+H)^+$ 446,3.

Exemplo 247. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



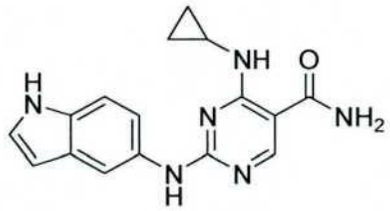
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{18}H_{23}N_7O$ como $(M+H)^+$ 354,2.

Exemplo 248. 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{16}N_8O$ como $(M+H)^+$ 352,2.

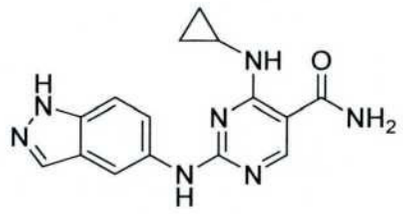
Exemplo 249. 2-(1H-indol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina -5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclo-

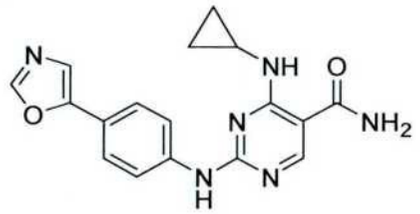
butilamina. MS encontrado para $C_{16}H_{16}N_6O$ como $(M+H)^+$ 309,2.

Exemplo 250. 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino) pirimidina-5-carboxamida



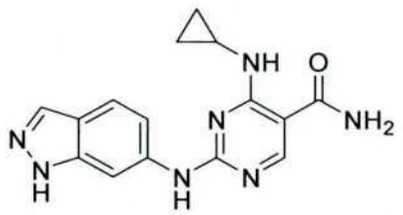
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{15}H_{15}N_7O$ como $(M+H)^+$ 310,2.

Exemplo 251. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{16}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 337,1.

Exemplo 252. 2-(1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino) pirimidina-5-carboxamida



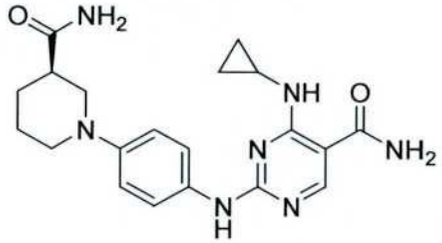
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{15}H_{15}N_7O$ como $(M+H)^+$ 310,2.

Exemplo 253. 4-(ciclopropilamino)-2-(quinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



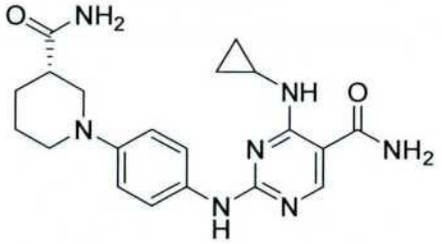
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{16}N_6O$ como $(M+H)^+$ 321,2.

Exemplo 254. (R)-2-(4-(3-carbamoilpiperidin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



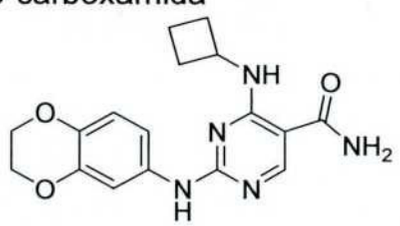
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 396,0.

Exemplo 255. (S)-2-(4-(3-carbamoilpiperidin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 396,2.

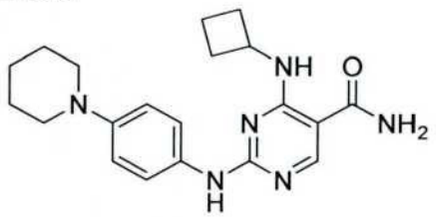
Exemplo 256. 4-(ciclobutilamino)-2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

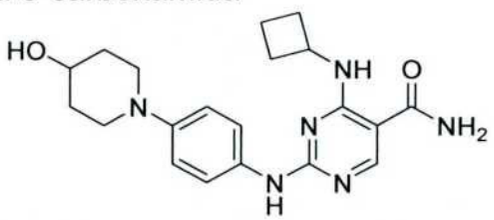
lar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS encontrado para $C_{17}H_{19}N_5O_3$ como $(M+H)^+$ 342,2.

Exemplo 257. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(piperidin-1-il) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



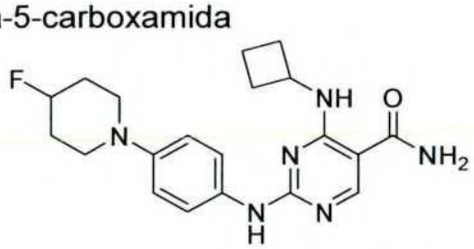
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de piperidina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_6O$ como $(M+H)^+$ 367,3.

Exemplo 258. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-hidroxipiperidina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{26}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 383,3.

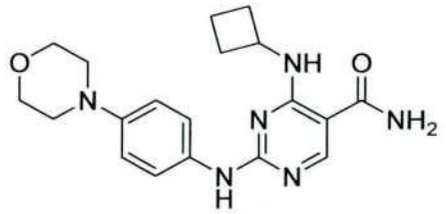
Exemplo 259. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-fluoropiperidina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_6OF$ como $(M+H)^+$ 385,0.

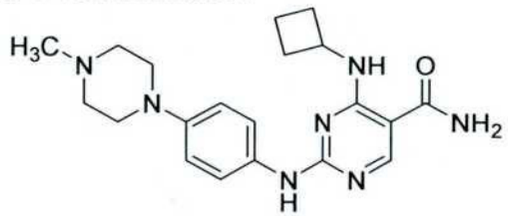
Exemplo 260. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-morfolinofenilamino)piri-

midina-5-carboxamida



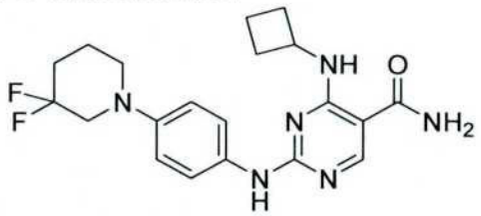
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4-morfolina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{19}H_{24}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 369,0.

Exemplo 261. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



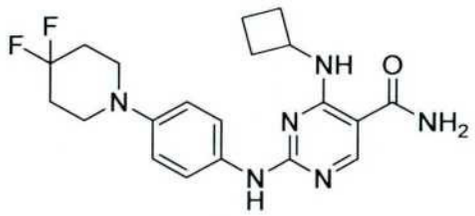
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 1-metilpiperazina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O$ como $(M+H)^+$ 382,3.

Exemplo 262. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



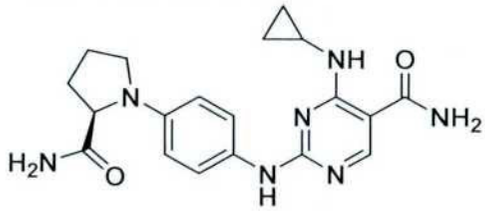
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 3,3-difluoropiperidina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_6OF_2$ como $(M+H)^+$ 403,0.

Exemplo 263. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



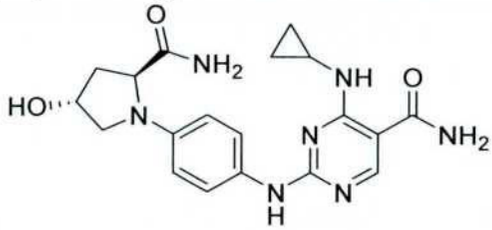
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina e uma anilina derivada de 4,4-difluoropiperidina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{20}H_{24}N_6OF_2$ como $(M+H)^+$ 403,0.

Exemplo 264. (R)-2-(4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il) fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



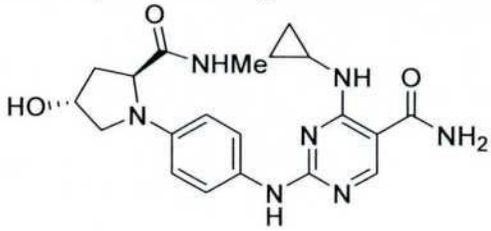
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{19}H_{23}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 382,0.

Exemplo 265. 2-(4-((2S,4R)-2-carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201.

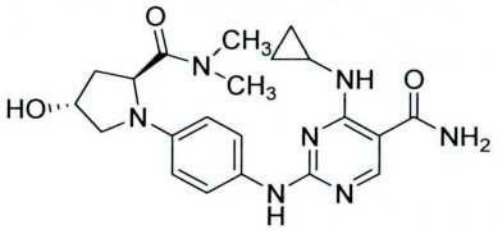
Exemplo 266. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((2S,4R)-4-hidróxi-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

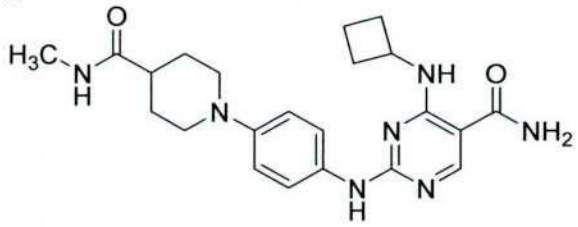
lar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 412,5.

Exemplo 267. 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((2S,4R)-2-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



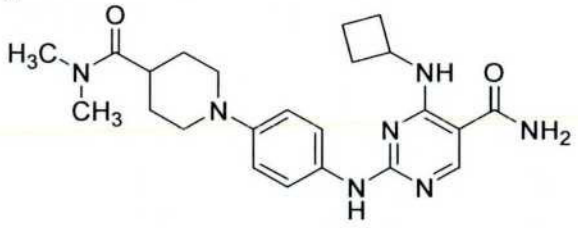
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201. MS encontrado para $C_{21}H_{27}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 426,5.

Exemplo 268. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando uma anilina derivada de etil isonipecotato e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 424,0.

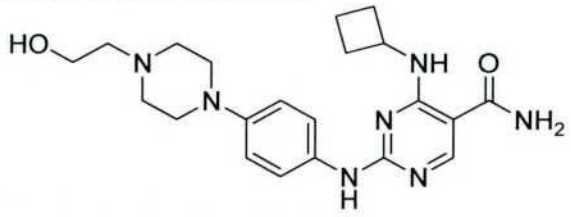
Exemplo 269. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 in Esquema 1 usando uma anilina derivada de isonipecotato de etila e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{23}H_{31}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 438,3.

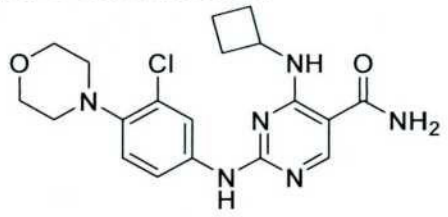
Exemplo 270. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-

1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



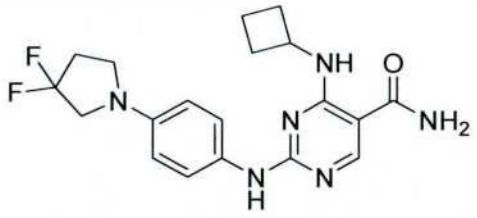
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando uma anilina derivada de 1-hidroxietilpiperazina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{21}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 412,3.

Exemplo 271. 2-(3-chloro-4-morfolinofenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



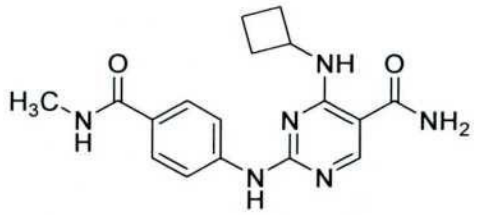
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{23}N_{x6}O_2Cl$ como $(M+H)^+$ 403,0, 405,0.

Exemplo 272. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



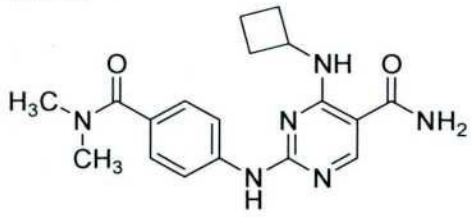
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando uma anilina derivada de 3,3-difluoropirrolidina e 4-fluoronitrobenzeno. MS encontrado para $C_{19}H_{22}N_6OF_2$ como $(M+H)^+$ 389,0.

Exemplo 273. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



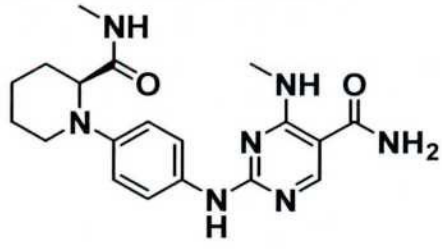
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{17}H_{20}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 341,0.

Exemplo 274. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



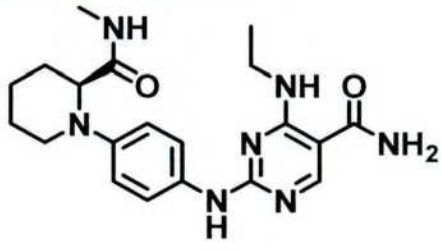
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{18}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 355,2.

Exemplo 275. (S)-4-(metilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



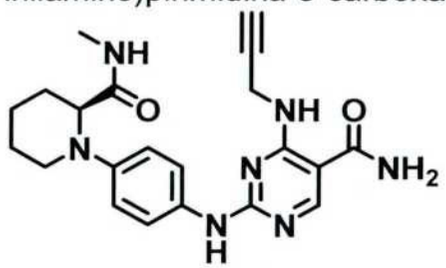
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando metilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida material descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 384,3. UV: λ = 208, 276.

Exemplo 276. (S)-4-(etilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



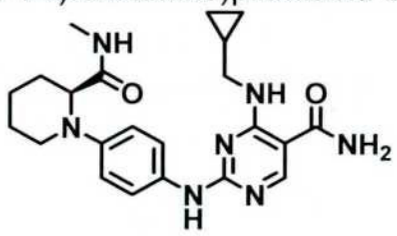
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando etilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{20}H_{27}N_7O_2$as $(M+H)^+$ 398,3. UV: λ = 203, 272.

Exemplo 277. (S)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(prop-2-inilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando propargilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1 com propargilamina no lugar de metilamina. MS encontrado para $C_{21}H_{25}N_7O2$ como $(M+H)^+$ 408,3. UV: λ = 207, 273.

Exemplo 278. (S)-4-(ciclopropilmetilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



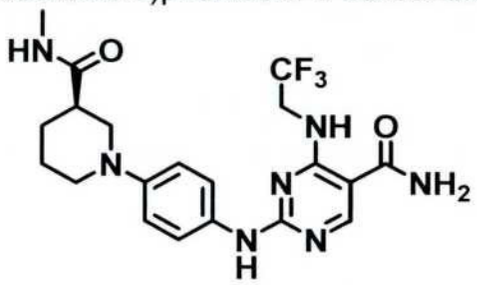
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando ciclopropilmetilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{22}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 424,4. UV: λ = 204, 260.

Exemplo 279. (R)-2-(4-(3-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



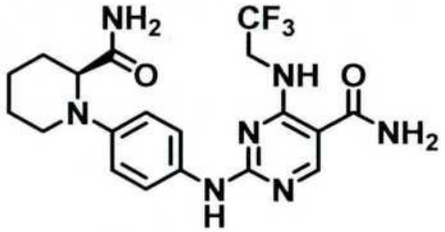
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para C19H22F3N7O2 como $(M+H)^+$ 438,3.

Exemplo 280. (R)-2-(4-(3-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



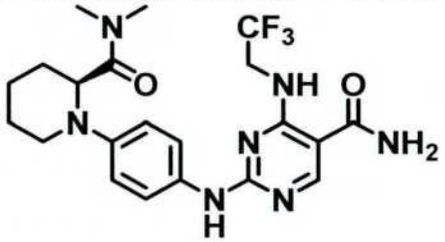
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 452,3.

Exemplo 281. (S)-2-(4-(2-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{19}H_{22}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 438,3.

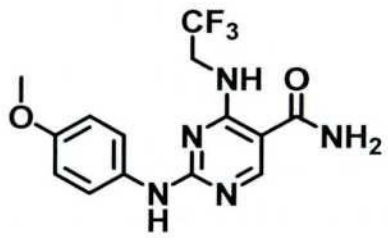
Exemplo 282. (S)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino) -4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

lar àquele descrito no Exemplo 201 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{21}H_{26}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 466,4.

Exemplo 283. 2-(4-metoxifenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1, usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina e usando *para*-anisidina na última etapa. MS encontrado para $C_{14}H_{14}F_3N_5O_2$ como $(M+H)^+$ 342,2. UV: λ = 217.

Exemplo 284. 2-(4-carbamoilfenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina e usando 4-aminobenzamida na última etapa. MS encontrado para $C_{14}H_{13}F_3N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 355,2. UV: λ = 200, 290.

Exemplo 285. (S)-4-(terc-butilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando terc-butilamina no lugar de

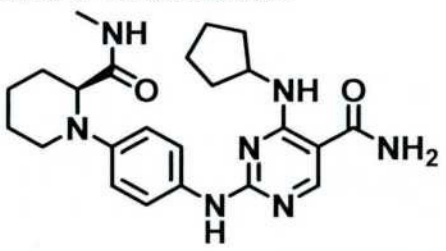
ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{22}H_{31}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 426,3.

Exemplo 286. (S)-4-(2-metoxietilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



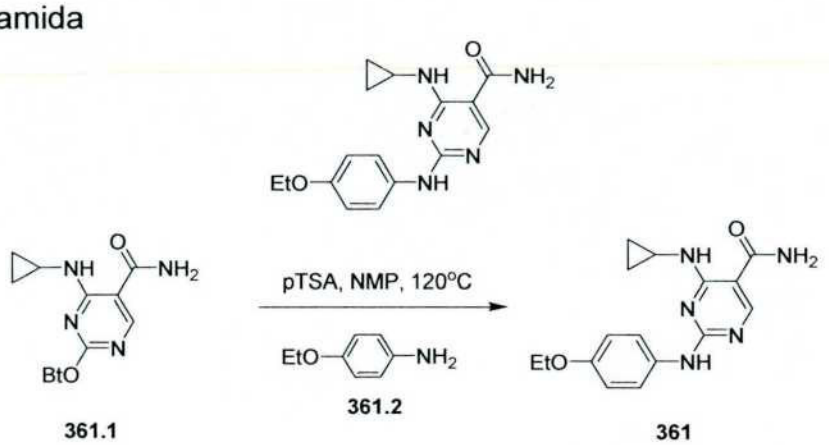
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando 2-metoxietilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{21}H_{29}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 428,3. UV: λ = 202, 268.

Exemplo 287. (S)-4-(ciclopentilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



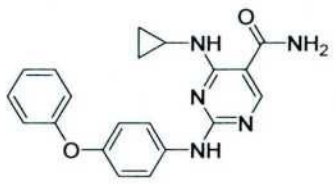
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando ciclopentilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{23}H_{31}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 438,3. UV: λ = 203, 262.

Exemplo 288: 4-(ciclopropilamino)-2-(4-etoxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida



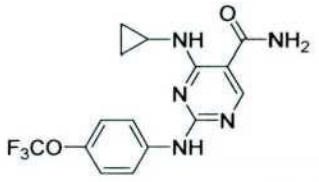
Intermediário **361,1** agitado com 4-etoxianilina **361,2** [CAS 156-43-4] e pTSA em NMP. A reação aqueceu a 120° C por 2 h em um tubo selado. A reação resfriou, tornou-se levemente ácido com TFA aquoso, e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para proporcionar o composto titulo. MS encontrado para $C_{16}H_{19}N_5O_2$ como $(M+H)^+$ 314,3. λ=275 nm.

Exemplo 289: 4-(ciclopropilamino)-2-(4-fenoxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida



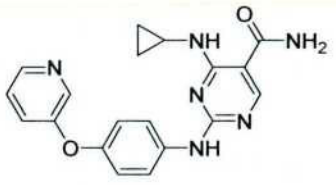
Intermediário **361,1** agitado com 4-fenoxianilina [CAS 139-59-3] e pTSA em NMP como descrito no Exemplo 288. HPLC preparativo de fase reversa proporcionou o composto do título. MS encontrado para $C_{20}H_{19}N_5O_2$ como $(M+H)^+$ 362,2. UV λ=277 nm.

Exemplo 290: 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(trifluorometóxi) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



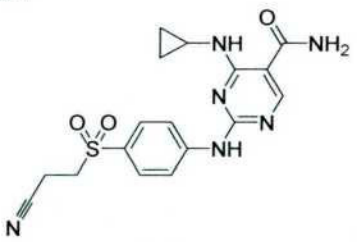
Intermediário **361,1** agitado com 4-(trifluorometóxi)anilina [CAS 461-82-5] e pTSA em NMP como descrito no Exemplo 288. HPLC preparativo de fase reversa proporcionou o composto do título. MS encontrado para $C_{15}H_{14}F_3N_5O_2$ como $(M+H)^+$ 354,2. UV λ=265 nm.

Exemplo 291: 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piridin-3-ilóxi) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



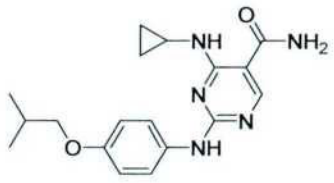
Intermediário **361,1** agitado com 4-(3-Piridilóxi)anilina [CAS 80650-45-9] e pTSA em NMP como descrito no Exemplo 288. HPLC preparativo de fase reversa proporcionou o composto do título. MS encontrado para $C_{19}H_{18}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 363,3. UV λ=205, 267 nm.

Exemplo 292: 2-(4-(2-cianoetilsulfonil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



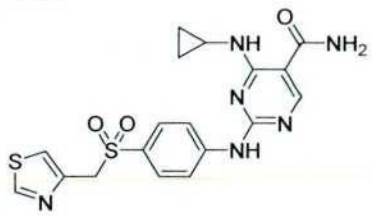
Intermediário **361,1** agitado com 3-(4-aminofenil)sulfonil propanenitrila [CAS 84362-27-6] e pTSA em NMP como descrito no Exemplo 288. HPLC preparativo de fase reversa proporcionou o composto do título. MS encontrado para $C_{17}H_{18}N_6O_3S$ como $(M+H)^+$ 387,2. UV λ=290 nm.

Exemplo 293: 4-(ciclopropilamino)-2-(4-isobutoxifenilamino) pirimidina-5-carboxamida



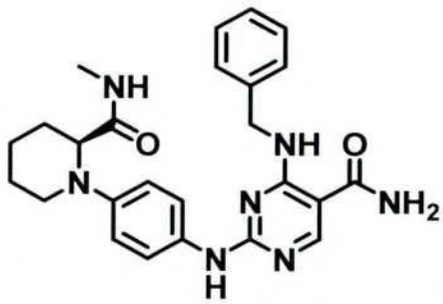
Intermediário **361,1** agitado com cloridrato de 4-(2-metilpropóxi)anilina [CAS 1050161-26-6] e pTSA em NMP como descrito no Exemplo 288. HPLC preparativo de fase reversa proporcionou o composto do título. MS encontrado para $C_{18}H_{23}N_5O_2$ como $(M+H)^+$ 342,4. UV λ=280 nm.

Exemplo 294: 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(tiazol-4-ilmetilsulfonil) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



Intermediário **361,1** agitado com 4-(tiazol-4-ilmetilsulfonil)anilina e pTSA em NMP como descrito no Exemplo 288. HPLC preparativo de fase reversa proporcionou o composto do título. MS encontrado para $C_{18}H_{18}N_6O_3S_2$ como $(M+H)^+$ 431,2. UV λ=291 nm.

Exemplo 295. (S)-4-(benzilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



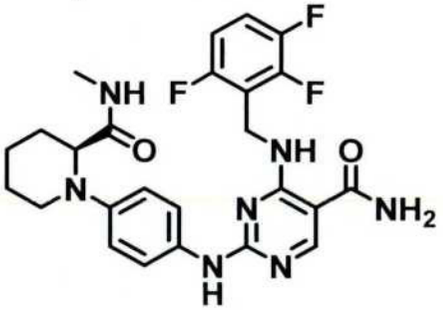
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando benzilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{25}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 460,3. UV: λ = 208, 261.

Exemplo 296. (S)-4-(isopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil) piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando isopropilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{21}H_{29}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 412,4. UV: λ = 202, 271.

Exemplo 297. (S)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,3,6-trifluorobenzilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando 2,3,6-trifluorobenzilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS encontrado para $C_{25}H_{26}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 514,4.

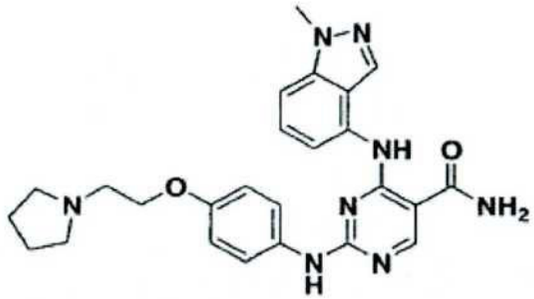
Exemplo 298. (S)-4-(2-metoxietilamino)-2-(4-(2-(metilcarba-

moil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



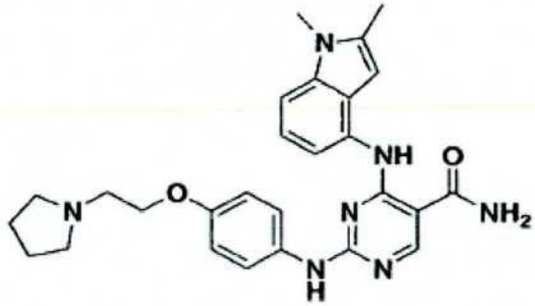
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 201 usando 2-metoxietilamina no lugar de ciclobutilamina na síntese do material de partida descrito no Esquema 1. MS identificou C22H31N703 como (M+H)+ 442,4. UV: λ = 203, 5 273.

Exemplo 299. 4-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



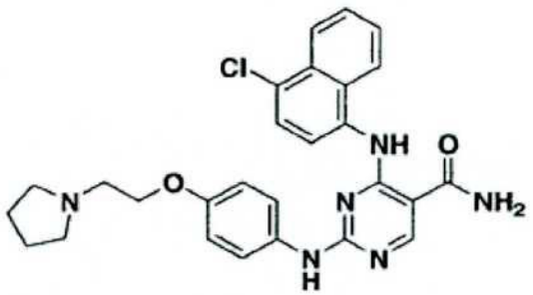
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 151. MS identificou C25H28N802 como (M+H)+ 473,4. UV: λ = 212,2, 285,4.

Exemplo 300. 4-(1,2-dimetil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



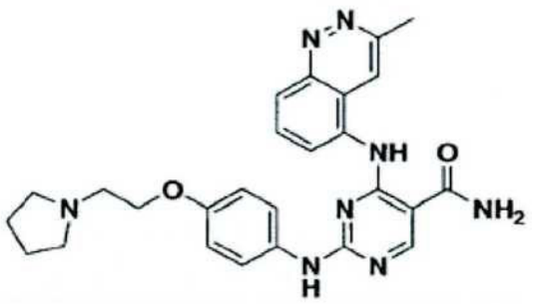
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS identificou C27H31N702 como (M+H)+ 486,5. UV: λ = 218,6, 258,9.

Exemplo 301. 4-(4-cloronaftalen-1-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



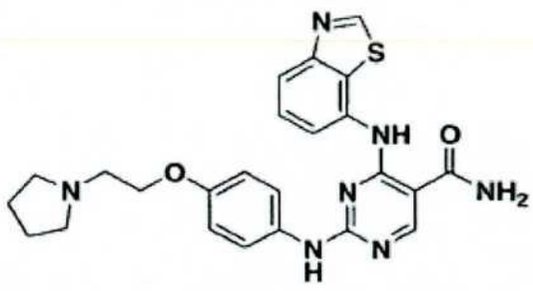
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS identificou C27H27C1N602 como (M+H)+ 503,4, 505,4(padrão C1). UV: X = 222,8, 284,2.

Exemplo 302. 4-(3-metilcinolin-5-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS identificou C26H28N802 como (M+H)+ 485,4. UV: λ = 216A.

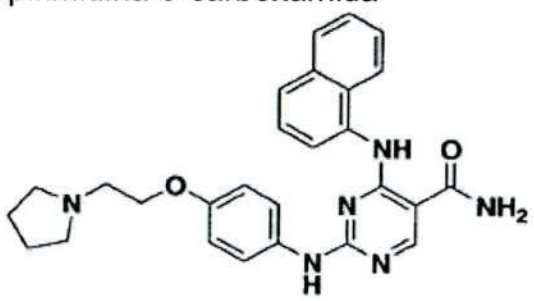
Exemplo 303. 4-(benzo[d]tiazol-7-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar aqui descrito no Exemplo 48. MS identificou C24H25N702S como (M+H)+

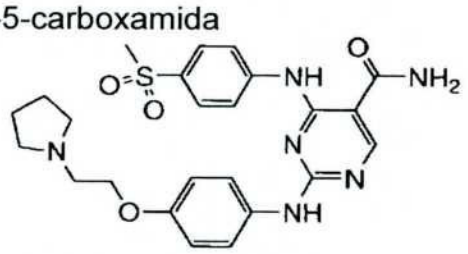
476,4. UV: λ = 216,9, 281,9.

Exemplo 304. 4-(naftalen-1-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida



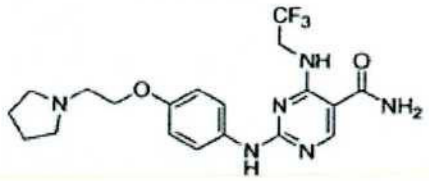
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS identificou C27H28N602 como (M+H)+ 469,4. UV: X = 219,2, 280,7.

Exemplo 305. 4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



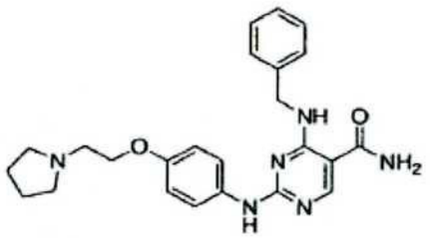
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 48. MS identificou C24H28N604S com (M+H)+ 497,4. UV: λ = 292.

Exemplo 306: 2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida



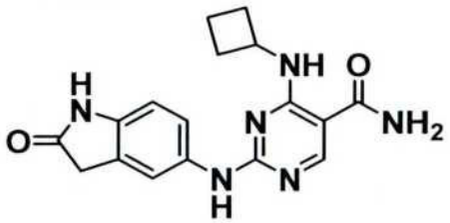
Este composto foi sintetizado utilizando a química descrita no Esquema 1 com trifluoroetilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C19H23F3N6O2 como (M+H)+ 425,3. UV λ=215, 245, 275 nm.

Exemplo 307: 4-(benzilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1 -il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida



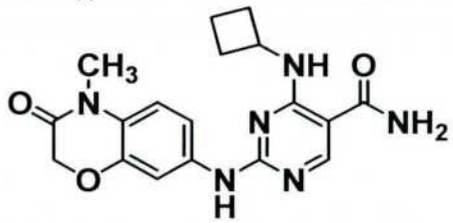
Este composto foi sintetizado utilizando a química descrita no Esquema 1 com benzilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C24H28N6O2 como (M+H)+ 433,4. UV λ=251 nm.

Exemplo 309. 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



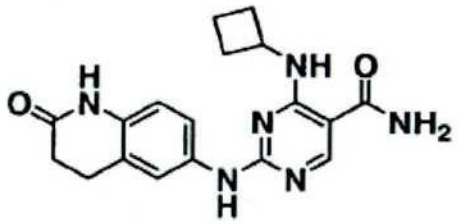
O composto acima foi preparado usando 5-aminoindolin-2-ona e o procedimento descrito no Esquema 1. MS identificou C17H18N6O2 como (M+H)+ 339,0.

Exemplo 310. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-metil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[b] [1,4]oxazin-7-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



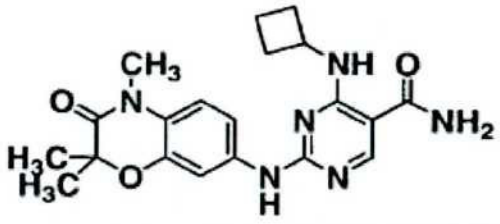
O composto acima foi preparado usando N7-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (sintetizado de 2-amino-5-nitrofenol e bromo-acetato de etila em três etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C18H20N6O3 como (M+H)+ 369,0.

Exemplo 311. 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



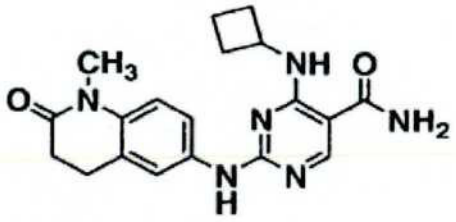
O composto acima foi preparado usando 6-amino-3,4-di-hidroquinolin-2(lH)-ona (preparado por nitração de 3,4-di-hidroquinolin-2(lH)-ona seguida pela redução com pó de ferro) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C18H20N6O2 como (M+H)+ 5
5 353,0

Exemplo 312. 4-(ciclobutilamino)-2-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



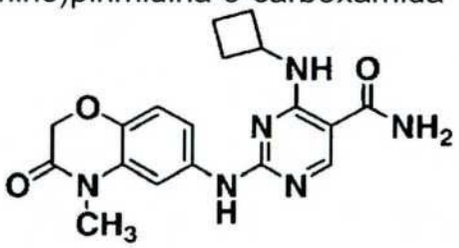
O composto acima foi preparado usando N7-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (sintetizado do 2-amino-5-nitrofenol e 2-
10 bromo-2-metilpropanoato de etila em três etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C19H22N603 como (M+H)+ 397,0.

Exemplo 313. 4-(ciclobutilamino)-2-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



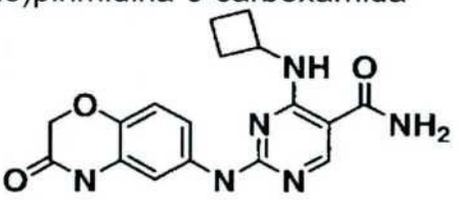
15 O composto acima foi preparado usando 6-amino-1-metil-3,4-di-hidroquinolin-2(lH)-ona (preparado por nitração de 3,4-di-hidroquinolin-2(lH)-ona seguida por metilação e subsequente redução com pó de ferro) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C19H22N6O2 como (M+H)+ 367,0.

Exemplo 314. 4-(ciclobutilamino)-2-(4-metil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



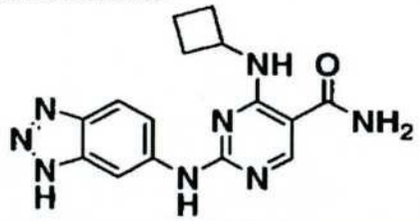
O composto acima foi preparado usando 6-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (sintetizado de 2-amino-4-nitrofenol e bromo-acetato de etila em três etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou $C_{18}H_{20}N_6O_3$ como (M+H)+ 369,0.

Exemplo 315. 4-(ciclobutilamino)-2-(3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[b] [1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



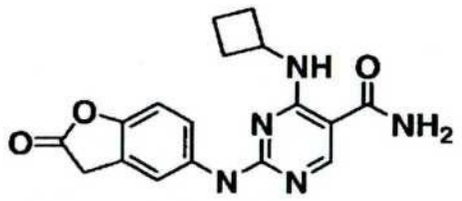
O composto acima foi preparado usando 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (sintetizado de 2-amino-4-nitrofenol e bromo-acetato de etila em duas etapas) usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C17H18N6O3 como (M+H)+ 355,0.

Exemplo 316. 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



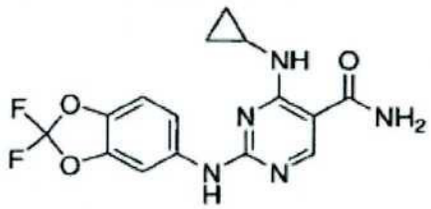
O composto acima foi preparado usando 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou $C_{15}H_{16}N_80$ como (M+H)+ 325,0.

Exemplo 317. 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxo-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



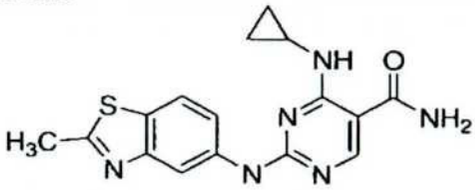
O composto acima foi preparado usando 5-aminobenzofuran-2(3H)-ona usando a procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C17H17N5O3 como (M+H)+ 340,0. *H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 8 8,41 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)7,88 (d, 1H)7,78 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Exemplo 318. 4-(ciclopropilamino)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou $C_{15}H_{13}N_5O_3F_2$ como (M+H)+350,1.

Exemplo 319. 4-(ciclopropilamino)-2-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou $C_{16}H_{16}N_6OS$ como (M+H)+ 341,0.

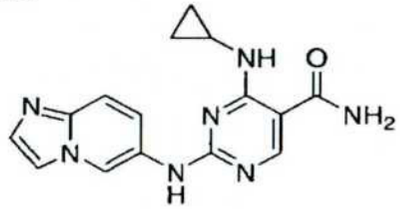
Exemplo 320. 2-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

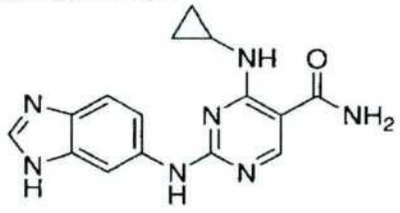
lar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C15H14N6OS como (M+H)+ 327,1.

Exemplo 321. 4-(ciclopropilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



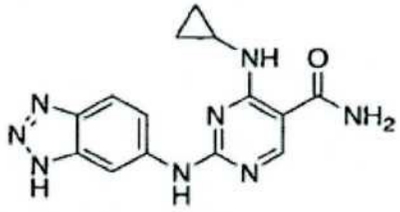
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou $C_{15}H_{15}N_7O$ como (M+H)+ 10 310,2.

Exemplo 322. 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



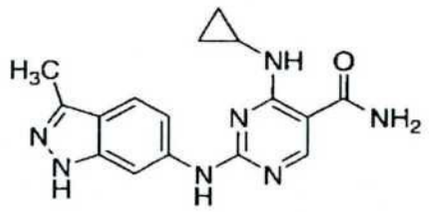
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C15H15N7O como (M+H)+ 310,1.

Exemplo 323. 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



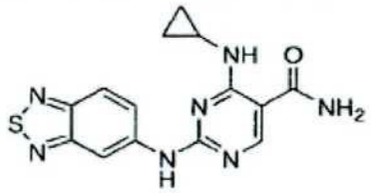
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C14H14N8O como (M+H)+ 311,2. 1H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

Exemplo 324. 4-(ciclopropilamino)-2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



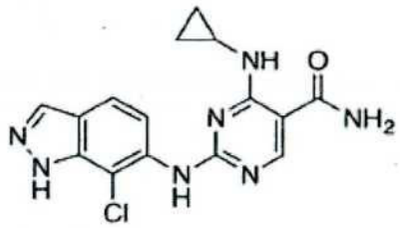
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C16H17N7O1 como (M+H)+ 324.

Exemplo 325. 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



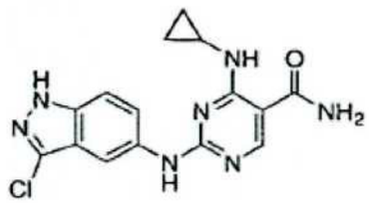
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina. MS identificou C14H13N7OS como (M+H)+ 328,2.

Exemplo 326. 2-(7-cloro-1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, depois clorando o anel de 6-aminoindazol usando N-clorossuccinimida. MS identificou C15H17N7OCl como (M+H)+ 344,2, 346,2.

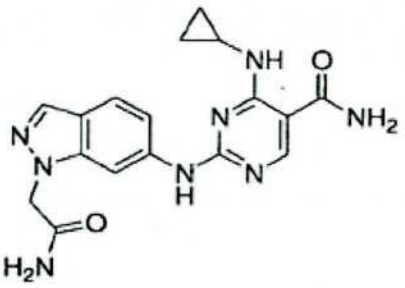
Exemplo 327. 2-(3-cloro-1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento simi-

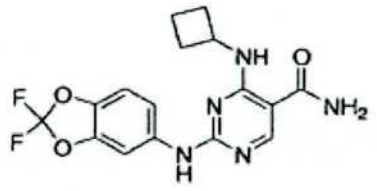
lar àquele descrito no Exemplo 326. MS identificou $C_{15}H_{17}N_7OCl$ como (M+H)+ 344,2, 346,2. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Exemplo 328. 2-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



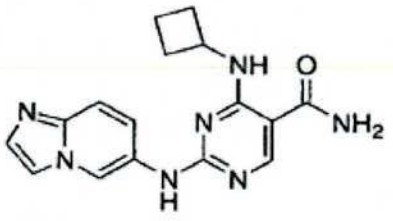
O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1 usando ciclopropilamina no lugar de ciclobutilamina, usando um intermediário derivado de 6-nitroindazol e bromoacetato de etila. MS identificou C17H18N802 como (M+H)+ 367,2.

Exemplo 329. 4-(ciclobutilamino)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou $C_{16}H_{15}N_5O_3F_2$

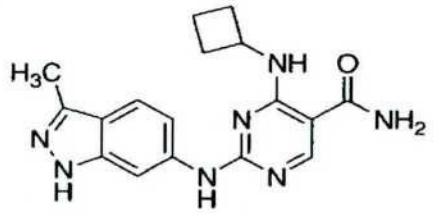
Exemplo 330. 4-(ciclobutilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-5 ilamino)pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C16H17N70 como (M+H)+ 324,2.

Exemplo 331. 4-(ciclobutilamino)-2-(3-metil-1H-indazol-6- ilami-

no) pirimidina-5-carboxamida



O composto acima foi preparado usando um procedimento similar àquele descrito no Esquema 1. MS identificou C17H19N70 como (M+H)+ 338,0.

Exemplo 332

Este exemplo ilustra métodos para avaliar os compostos da invenção, juntamente com os resultados obtidos para tais ensaios. como atividades syk humanas *in vitro* e *in vivo* dos compostos inventivos podem ser determinadas por vários procedimentos conhecidos na técnica, tal como um teste para sua capacidade de inibir a atividade de syk de plasma do ser humano. As afinidades em potencial para a inibição de syk de ser humano exibidas pelos compostos inventivos podem ser medidas por um valor de IC50 (em nM). O valor de IC50 é a concentração (em nM) do composto requerido para prover 50% de inibição da atividade proteolítica de syk de ser humano. Quanto menor o valor de IC50, mais ativo (potente) é um composto para inibir a atividade de syk.

Um ensaio in vitro para detectar uma atividade de inibição medida contra syk é como a seguir:

Inibição de atividade de fosforilação de tirosina syk

A potência do candidato para inibição da atividade de fosforilação de tirosina syk é avaliada medindo a capacidade de um composto de teste para inibir a fosforilação de tirosina mediada por syk de um substrato específico de syk.

A atividade de fosforilação de tirosina SYK é medida usando a LANCE® Technology desenvolvida por Perkin Elmer Life e Analytical Sciences (Boston, MA). LANCE® refere-se às aplicações de fluorometria do tempo homogêneo transformado usando técnicas tais como ensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência de tempo transformado (TR-FRET) (ver geralmente para procedimentos em Perkin Elmer Pedido

Note- How to Optimize a Tirosina quinase Assay Usando Time Resolved Fluorescence-Based LANCE Detection, wwww.perkinelmer.com/lifesciences). O princípio do ensaio envolve detecção de um substrato fosforilado usando transferência de energia de um anticorpo rotulado európio fosfoespecífico para estreptavidina aloficocianina como um aceptor.

Para testar a capacidade de moléculas candidatas para inibir atividade de fosforilação de tirosina SYK, como moléculas são reconstituídas em 30 % de DMSO e 1:3 serialmente diluídas com a diluição final contendo DMSO na ausência da molécula candidata. A concentração final de DMSO no ensaio é 3%. Ensaios de quinase são realizados como uma reação de duas partes. A primeira reação é uma reação de quinase e que compreende um molécula candidata, enzima de SYK recombinante ativo de comprimento total (Millipore, CA) e um biotin-DEEDYESP-OH de substrato específico de SYK rotulado de biotina. A segunda reação envolve terminação da reação de quinase e a adição simultânea dos reagentes de detecção reagente antifosfotirosina rotulado európio (Eu-W1024-PY100, Perkin Elmer, Boston, MA) e reagente de detecção Streptavidin-Allophycocyanin (SA-APC, Prozyme, CA). Areação de quinase é realizada em uma placa de microtitulação de 96 cavidades de fundo em U- preto. O volume da reação final é 50 fila e contem uma concentração final de 1 nM de enzima de SYK ativa, 550 nM de substrato de SYK-, e 100 uM ATP diluídos em um tampão contendo 50 mM Tris de pH 7,5, 5 mM MgCI2, elmM DTT. A reação é deixada para prosseguir por 1 hora a temperatura ambiente. O tampão de esfriar contem 100 mM Tris de pH 7,5, 300 mM NaCL, 20 mM EDTA, 0,02% Brij35, e 0,5% BSA. Os reagentes de detecção são adicionados à mistura de reação nas diluições a seguir - 1:500 para Eu-W1024-PY100 e 1:250 para SA-APC. A reação de quinase é terminada através da adição de 50 O tampão de resfriamento contendo os reagentes de detecção. A detecção é deixada para prosseguir por 1 hora a temperatura ambiente. A detecção do substrato fosforilado na ausência e presença de inibidores é medida no instrumento TR-FRET, Analyst HT (Molecular Probes, Sunnyvale, CA) a condição para medir é preparada usando CriterionHost Release 2,0 (Molecular Probes, Sunnyvale, CA). Os ajustes

são usados como a seguir: excitação 360 nm, emissão 665 - 7,5 nm, beam splitter 350 nm 50/50, instantânea 100 pulsos, demora 60 us, integração 400 us, z-altura 2 mm. Inibição da atividade de SYK-tirosina quinase é calculada como a resposta máxima observada na presença do inibidor, comparada àquela na ausência do inibidor. IC50s foram derivados por análie de regressão não-linear.

Citometria de fosfo-fluxo intracelular foi usada para testar a inibição do composto de atividade de Syk em linhas de células de linfoma de não-Hodgkin Ramos e SUDHL-6. 10x106 células em crescimento de fase log foram aliquatada; Syk quinase é ativada através de células de incubação por 10 minutos com 3µg/ml de anticorpo específico para o receptor de célula B. Diretamente a seguir, As células são fixadas em 1% de paraformaldeído por 5 minutos a temperatura ambiente, lavada em solução salina tamponada de fosfato, e depois permeablizadas por incubação por 2 horas em metanol resfriado por gelo. As células são novamente lavadas em solução salina tamponada de fosfato, depois incubadas por 30 minutos com anticorpo específico para Erk (Y204) e BLNK (Y84) fosforilados, que são indicadores de atividade de Syk quinase, e Syk (Y352) fosforilado, uma medida da atividade de quinase da família Src. Todos os anticorpos usados são comprados de BD Pharmingen (San Jose, CA). Depois da incubação com anticorpos, as células são novamente lavadas e submetidas à citometria de fluxo. Dados representativos detalhando a inibição do receptor de célula B sinalizando pelos compostos são mostrados na Tabela 1 como variações de IC50.

Os efeitos antiproliferativos de compostos sobre linhas de células B de linfoma de não-Hodgkin SUDHL-4, SUDHL-6, e Toledo foram também avaliados. SUDHL-4 e SUDHL-6 requerem receptor de célula B sinalizando para crescimento e sobrevivência, enquanto a linha de células Toledo (servindo aqui como um controle negativo) não. As células foram aliquotadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades e incubadas com concentrações aumentadas de composto por 72 horas, depois do que a sobrevivência e proliferação das células foram determinadas usando o ensaio de MTT (Chemicon International, Inc., Temecula, CA) seguindo protocolos fornecidos

pelo fabricante. Os dados são detalhados na Tabela 2 como valores de IC50 mais ou menos desvios padrão de 5 ou 6 experimentos independentes.

A indução de apoptose em linhas de células B de linfoma de não-Hodgkin SUDHL-4, SUDHL-6, e Toledo foi avaliada através de mensuração pelo marcador de apoptose Caspase 3. As células foram incubadas com 1, 3, ou 10μM de composto por 24, 48 e 72 horas. Na conclusão de cada ponto de tempo, As células foram processadas para análise de citometria de fluxo usando o Kit de Anticorpos Caspase-3 Anti-Ativo de Coelho Monoclonal e protocolos relacionados (BD Pharmingen). Os dados de dois experimentos independentes são apresentados nas Tabelas 3A e 3B, representeando o percentual do total de células submetidas à apoptose em seguida à incubação com compostos sob como condições indicadas.

A atividade de Syk não é somente requerida para a sinalização, proliferação e sobrevivência de células B, como mostrado, mas é também crítica para a ativação celular mediante ligação cruzada do receptor de célula B. A ativação da célula B leva à expressão da superfície da célula aumentada de diversas proteínas envolvidas na sinalização, apresentação de antígeno e adesão da célula. Entre estas, CD80, CD86, e CD69 são comumente medidas para determinar o estado de ativação da célula B. Dessa maneira, células B isoladas do baço de camundongos primários foram aliquotadas e incubadas com concentrações aumentadas de composto (0,05 a 2μM) na presença de IgD anticamundongo de cabra (eBiosciences, Inc., San Diego, CA) por 20 horas para a ligação cruzada do receptor de célula B. Em seguida, as células foram lavadas e incubadas por 30 minutos em gelo com anticorpos específicos para marcadores de ativação de célula B CD80, CD86, e CD69. Células B foram identificadas de uma população coagulada por tingimento com o marcador de célula B CD45RO. Todos os anticorpos foram comprados de BD Pharmingen. A Tabela 4 ilustra a variação de IC50 na qual esses compostos do receptor inibido de célula B induziram ativação de células B primárias de camundongo.

Na tabela abaixo, a atividade nos ensaios de Syk e/ou Jak é provida como a seguir: 20 +++++ = IC_{50} < 0,0010 μM; ++++ = 0,0010 μM <

IC_{50} < 0,010 μM, +++ = 0,010 μM < IC_{50} < 0,10 μM, ++ = 0,10 LIM < IC_{50} < 1 μM, + = IC_{50} > 1 μM.

Tabela 7

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC_{50}
1		409,49	410,0 410,2	+++
2		461,53	462,3	++
3		395,47	396,0 396,3 396,4 ES(+)MS M+H=396	+++
4		423,52	424	++
5		411,51	412,3	++
6		445,53	446,1	++
7		397,48	398,3	++
8		411,51	412	++
9		413,48	413	++
10		427,51	428	++
12		409,49	410,2	++
13		393,45	394,2	++
14		369,43	370,2	++
15		383,46	384,2 Turb Spray MS[M+1]=384 Turbo Spray MS [M+1]=384	++
16		437,43	438,2	++
17		459,55	M+1 = 460	++
18		445,53	446	++
32		557,66	558,2	++
33		471,53	472,2	++
34		429,91	430,0, 432,0	+++
35		443,94	444,0, 446,0	+++
36	256, 249,5	409,49	410,3 420,2 420,4 ES(+) MS [M+1]=410 Turbo Spray MS [M+1]=410	+++
37		421,51	422,4	+++
38		425,49	426,2 ES(+) MS [M+1]=426 Turbo Spray MS [M+1]=426	+++

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC$_{50}$
39		409,45	410,2	++
40		413,46	414,2	+++
41		452,56	453,45	++++
42		452,56	453,41	+++
45		466,59	467,46	++
46		495,59	496,45	++
48		452,56	453,45	+++
49		495,59	497	++
50		441,54	ES(+) MS [M+1]=442	++
51		413,48	414,4	++
52		413,48	414,4	++
53		394,44	395,2	++
54		413,48	414,3	++
55		438,49	439,4	+++
56		409,49	410,4	+++
58		426,48	427,4	++
59		440,51	441,3	++
60		408,47	409,3	++
63		466,55	467,4	++
64		471,57	472,3	++
65		413,48	414,3	++
66		427,51	428,4	++
67		452,52	453,3	+++
69		429,48	430,3	++
70		466,55	467,4	+++
71		425,49	426,3	+++
72	207,8, 293,8	500,56	501,3	++
73	228,5, 285,3	410,53	411,43	+++
77		410,48	342	+++
78		438,54	439,3	++
86	219,2	498,59	499,4	++
87	208,6	512,62	513,4	++
92		317,78	318,0, 320,0	++
93		396,46	397	++

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC$_{50}$
96		428,52	429,3 (M+1)	+++
97		430,53	431,3 (M+1)	+++
98		459,57	460,2	+++
99		431,52	432,0 432,2 ES (+) MS [M+1]=432 ES(+) MS [M+H]=432 Turb Spray MS [M+1]=432 Turbo Spray MS [M+1]=432	+++
100		445,55	426 (M + H) 446 446,2 446,2 (M + H) 446,4 ES(+) MS [M+1]=446 Turbo Spray MS [M+11=446	+++
101	203,6, 230,8, 258,0	445,55	446,0 ES (+) MS [M+1]=446	+++
103		362,41	363	+++
104		370,41	371	+++
105		398,47	399	++
106		390,47	391	+++
107		356,39	355	+++
108	201,4, 275,8	384,44	385,0 ES (+) MS [M+1]=385	++
109		348,39	349,0 349,1	+++
110		341,38	342	++
111		331,4	332,1	++
112		423,48	424,1 (M+1)	++
113		394,48	395,3 (M+1)	+++
114		449,56	450,3	++
115		463,59	464,3	++
116		465,56	466,3	++
117		457,56	458,2	+++
118		409,49	410,2	+++
119		409,49	410,2	++
120		362,39	363,2	++
121		402,48	403,2	+++
122		411,51	M+1=412	++
123		407,52	408,3 (M+1)	+++

Exemplo	UV	MW	MH+	SyklC$_{50}$
124		423,52	424,2	+++
125		402,48	M+1 = 403	+++
127		406,47	M+1 = 407	+++
128		392,44	M+1 =393	+++
129		361,42	362,1	++
130		367,46	368,3	+++
131		430,52	MS: 431,42(M + H)	++
135		381,48	382,5 (M+1)	+++
136		426,46	M+1 = 427	++
137		431,5	M+1 = 432	+++
138		429,46	M+ 1 = 430	+++
139		454,51	M+ 1 = 455	+++
140		355,4	356,3	++
141		367,33	368	++
168		297,36	298	++
169		326,36	327	++
170		380,45	381	+++
171	207,3, 266,2	388,86	389,0, 391,0 ES (+) MS M+H=389, Chlorine patte-ren	++
172		374,83	375,0, 377,0	++
173		366,43	367,1	++
174		397,48	398,3 ES (+/-) MS M+H=398 Turbo Spray MS [M+1]=398	+++
175		409,49	410	+++
176	206,1, 268,7	423,52	424 (M + H) 424 (M+H) 424,0 424,4 ES(+) MS[M+1]=424	+++
177		424,51	425,2	++
178		388,86	389,0, 391,0	++
179		374,4	375	++
180		326,36	8	++
181		340,39	341	++
182		459,53	460,1 (M+1)	++
183		352,42	MS: 353,2 (M + H)	++
184		335,37	MS: 336,3 (M + H)	++

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC$_{50}$
185		337,35	MS: 338,2	++
186		351,43	MS: 352,2 (M + H)	++
187		328,33	329,2	+++
188		346,39	MS: 347,3 (M + H)	++
189		392,46	393,3 (M+1)	+++
191		382,47	383,3	++
192		346,39	MS: 347,3 (M+H)	+++
193		361,42	362,1 (M+1)	+++
194		308,35	309,2	+++
195		396,45	397,2	+++
196		445,55	446,2	+++
197		363,43	MS: 364,2 (M + H)	++
198	232,0, 305,0	381,44	ES(+) MS [M+1]=382	+++
199		352,4	M+1=353	+++
200		366,43	M+!=367	+++
201	252,0, 299,5, 313,6	395,47	ES(+) MS [M+1]=396	+++
202	232,0, 252,1	409,49	ES(+) MS [M+1]=410	++
203		356,39	M+! = 357	+++
204		370,41	**M**+1 = 371	+++
205		409,49	M+1=410	+++
206		423,52	M+1=424	+++
207		409,49	410,2	+++
208		423,52	424,2	+++
209		409,49	410,2 ES(+)MS [M+1]=410	++
210		423,52	424,2	++
211		321,34	322,1	++
212		367,41	368,1	+++
212		411,47	412,5	++
213		432,5	m+1 = 433	+++
214		366,43	367,1	++
215		380,45	M+1 = 381	++
216		361,41	362,4 (M+1)	+++
218	205,3	409,49	ES(+) MS [M+1]=410	++

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC$_{50}$
	232,1 252,3			
219		395,47	396,5	++
220		397,44	398,5	++
222		326,4	327	+++
223		340,39	341	++
225		323,36	324	+++
226		313,36	314	+++
227		354,46	355,2	++
228		283,34	284	++
229		368,44	369	+++
230		354,41	355	++
231		340,39	341	+++
233		327,34	328,2, 329,1	++
234	205,0, 254,4	354,41	355,0 ES (+) MS M+H=355 Turbo Spray MS [M+1]=355	+++
235	230,8, 280,5	352,44	353,2 ES (+) MS [M+1]=353	+++
236	201,4, 271,0	368,44	369,0 ES(+) MS [M+1]=369	+++
237		370,43	371	+++
238	201,4, 227,3	367,46	368,3 ES(+) MS [M+H]=368 Turbo Spray MS [M+1]=368	+++
239		388,42	389	+++
240		395,47	396,2	+++
241		396,46	397,2	+++
242		388,42	389	+++
244		347,4	348 (M + H) 348,1 348,3 349 (M+H) ES(+) MS [M+1]=348 Turbo Spray MS [M+1]=348	+++
245		315,4	316,1	++
246		445,55	446,3 (M+1)	++
247		353,43	354,2	+++
248		336,36	MS: 337,3 (M + H)	++

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC$_{50}$
249		308,35	309,2	+++
250		309,33	310,2	+++
251		336,36	MS: 337,1 (M+H)	++
252		309,33	310,2 ES(+) MS [M+1]=310 ES(+) MS [M+H]=310 Turbo Spray MS [M+1]=310	+++
253		320,36	321,2	+++
254		395,47	M+1= 396	+++
256		341,37	342,2, 343,2	++
257		366,47	367,3	++
258		382,47	383,3	+++
259		384,46	385	+++
260		368,44	369	+++
261	201,5, 228,5	381,48	382,3 ES (+) MS M+H=382	++
262		402,45	403	++
263		402,45	403	+++
264	200,8, 231,8, 304,8	381,44	ES(+) MS [M+1]=382	+++
265		397,44	398,4	++
266		411,47	412,5	++
267		425,49	426,5	++
268		423,52	424	+++a
269	210,8, 253,2	437,55	438,3 ES (+) MS M+H=438	++
270		411,51	412,3	+++
271		402,89	403,0, 405,0	+++
272		388,42	389	++
273		340,39	341	++
274		354,41	355,2	++
288	275	313,36	MW=313,35; M+1=314,2	++
289	277	361,41	MW=361,4; M+1 =362,2	++
290	265	353,3	MW=353,3; M+1 =354,1	++
291	205, 267	362,39	MW=362,4; M+1 =363,2	++
292	290	386,43	MW=386,4, M+1 = 387,2	++
309		338,37	339,0 (M+1)	+++

Exemplo	UV	MW	MH+	SykIC_{50}
314		368,4	369	++
320		326,38	327,1	++
322		309,33	310,1	+++
323		310,32	311,2	+++
324	218,6 247,8	323,36	ES(+) MS [M+1]=324	+++
325		327,37	328,2	++
326		343,78	344,2, 346,2	++
328		366,39	367,2	++
330		324,35	325	+++
331	214,9 252,1, 298,2	337,39	ES(+) MS [M+1]=338	+++

Inibição da Função In Vitro da Plaqueta Mediada por GPVI

A capacidade para moléculas candidatas inibirem como funções de plqueta mediada por syk são testadas medindo a inibição da mobilização ou agregação de cálcio da plaqueta de ser humano induzida por Convulxin agonista específico de GPVI-. A mobilização de cálcio é avaliada em plaquetas lavadas de ser humano em um formato de microtitulação de 96 cavidades. A agregação é avaliada em um ensaio de microtitulação de 96 cavidades (ver geralmente os procedimentos em Jantzen, H. M. *et al.* (1999) *Thromb. Hemost. 81*:111-117) ou agregometria de transmitância de luz de recipiente para líquidos padrão usando plasma rico em plaquetas humanas (PRP).

Inibição de Mobilização de Cálcio de Plaqueta Mediada por Convulxina In Vitro

Inibição de mobilização de cálcio induzida por Convulxina foi determinada em plaquetas lavadas de ser humano usando o Kit de Ensaio de Cálcio 3 FLIRP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Para a preparação de plaquetas lavadas, o sangue venoso humano é coletado de voluntários saudáveis, livres de drogas em ACD (85 mM de citrato de sódio, 111 mM de glicose, 71,4 mM de ácido cítrico) contendo PGI_2 (1,25 ml de ACD contendo 0,2 µM PGI_2 final; PGI_2 era de Sigma, St. Louis, MO). O plasma rico em pla-

quetas (PRP) é preparado por centrifugação em 160 X g por 20 minutos a temperatura ambiente. Plaquetas lavadas são preparadas centrifugando PRP durante 10 minutos a 730 g e ressuspendendo o pélete da plaqueta em CGS (13 mM de citrato de sódeio, 30 mM de glicose, 120 mM de NaCl; 2 ml de CGS/10 ml de volume do sangue original). Depois da incubação a 37 °C por 15 minutos, como plaquetas são coletadas por centrifugação a 730 g por 10 minutos e ressuspensas em uma concentração de 3 X 10^8 plaquetas/ml em tampão de Hepes-Tyrode (10 mM Hepes, 138 mM NaCl, 5,5 mM glicose, 2,9 mM KCl, 12 mM $NaHCO_3$, pH 7,4). Essa suspensão de plaqueta é mantida >45 minutos a temperatura ambiente antes de usar em ensaios de mobilizaçãode cálcio.

Para experimentos de mobilização de Cálcio da placa de 96- cavidades, volumes iguais de 3 X 10^8 de plaquetas lavadas/ml foram incubados com volumes iguais de Reagente A de Ensaio de Cálcio-3 ressuspensos em Solução de Sal Balanceada de 1 X Hank, pH 7,4, tampão de Hepes de 20 mM. O volume total da reação de 0,2 ml/cavidades inclui 1,5 x 10^8/ml de plaquetas lavadas / mix de reagente A de Ensaio de Cálcio-3, 10 µM de Eptifibatide (Millennium Pharmaceuticals Inc, Cambridge, MA), diluições em série (1:3) de compostos de teste em 0,75% DMSO. DMSO sozinho é adicionado a 1 cavidade de cada conjunto de 8 para permitir uma leitura de mobilização de cálcio máxima. Depois de 20 minutos de preincubação a temperatura ambiente a leitora de microplacas de 96- cavidades é carregada na FlexStation (Molecular Devices, Sunnyvale, Calif). As condições experimentais de FlexStation para medir a mobilização de Cálcio são preparadas usando SOFTMax Pro. As preparações usadas são detalhadas abaixo. Modo de ensaio de parâmetros de fluorescência: flexibilidade, excitação 485 nM, 525 nM com uma suspensão de 515 nM; Parâmetros- PMT sensibilidade- 6, altura da pipeta 230 µl, tempo de leitura 2 minutos e 40 segundos, intervalos de leitura 2 segundos, temperatura -23-25°C. Depois de 18 segundos de leitura de referência, a mobilização do cálcio é iniciada pela adição de Convulxina para uma concentração final de 125 ng/ml. A inibição de mobilização de cálcio foi calculada como a resposta máxima observada na presença de

inibidor, comparada àquela na ausência do inibidor. IC_{50}s foram derivados por análise de regressão não-linear.

Inibição de Agregação de Plaqueta In Vitro Mediada por Convulxina

Para a preparação de plasma de ser humano rico em plaquetas para ensaios de agregação, sangue venoso de ser humano foi coletado de voluntários saudáveis, livres de drogas, em 0,38 % de citrato de sódio (0,013 M, pH 7,0 final). Plasma rico em plaquetas (PRP) é preparado por centrifugação do sangue todo em 160 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente. A camada de PRP é removida, transferida para um tubo novo, e a conta de plaquetas é ajustada, se vantajoso, para alcançar uma concentração de plaquetas de ~3 x 10^8 plaquetas/ml usando plasma pobre em plaquetas (PPP). PPP é preparado por centrifugação da amostra de sangue restante (depois da remoção de PRP) por 20 minutos a 800 x g. Essa preparação de PRP pode subsequentemente ser usada para ensaios de agregação em placa de 96- cavidades ou agregometria de recipiente para líquidos padrão.

A inibição de agregação induzida por Convulxina é determinada em placas de microtitulador de fundo chato de 96- cavidades usando uma batedeira microtituladora e leitora de placa similar ao procedimento descrito por Frantantoni *et al., Am. J. Clin. Pathol.* 94, 613 (1990). Todas como etapas são realizadas a temperatura ambiente. Para agregação de placa de 96-cavidades usando plasma rico em plaquetas (PRP), o volume total da reação de 0,2 ml/plaqueta inclui 190 µl de PRP (~3 x 10^8 plaquetas/ml, ver acima), e 5 µl de diluição em série ou compostos de teste em 30% de DMSO ou tampão (para cavdades de controle). Depois de 20 minutos de pré-incubação a temperatura ambiente 5 µl de 320 ng/ml de solução agonista de Convulxina são adicionados para cada cavidade para dar uma concentração final de 8 ng/ml de Convulxina. como placas são depois agitadas por 5 minutos em uma batedeira de placa de microtitulação e a leitura de 5 minutos é obtida na leitora de placa de microtitulação (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.). A agregação é calculada a partir da diminuição de OD a 650 nm em t=5 minutos. IC_{50}s foram derivados por análise de regressão não-linear.

A inibição da agregação induzida por Convulxina foi também determinada por ensaios de transmitância de luz de recipiente para líquidos, diluições em série (1:2) de compostos de teste foram preparadas em 30% de DMSO em uma placa de fundo V- de 96 cavidades (concentração final de DMSO no recipiente para líquidos foi 0,3%). O composto de teste (5 µl de diluições em série em DMSO) foi pré-incubado com PRP por 20 minutos antes de iniciar como reações de agregação, que são realizadas em um agregômetro ChronoLog através da adição de agonista (125-250 ng/ml Convulxina) para 495 µL de PRP a 37°C. A reação de agregação é registrada por 4 minutos, e a extensão máxima da agregação é determinada pela diferença em extensão da agregação na linha de base, comparada com a agregação máxima que ocorre durante o período de 4 minutos do ensaio. A inibição da agregação foi calculada como a agregação máxima observada na presença de inibidor, comparada àquela na ausência de inibidor. IC_{50}s foram derivados por análise de regressão não-linear.

Exemplos de compostos e seus syk e valores de IC_{50} PPR são dados nas tabelas 1 a 5.

Ensaio de fluxo de cálcio em células Ramos induzidas por ligação cruzada de BCR

Células Ramos (2G6,4C10, linfoma de Burkitt, ATCC Número do Item: CRL-1923) são sub-culturadas a 5 $x10^5$ de células/ml em meio fresco 3 ou 4 dias antes dos experimentos. As células são colhidas e ressuspensas em meio fresco a 8 x 10^6 células/ml antes de carregar o corante. Um volume igual de corante de carregação de cálcio 3 (Dispositivo Molecular) é adicionado em misturado na suspensão das células. Células de carregamento são dispersaddas em uma placa de 96 cavidades e incubadas por 30 minutos. Compostos são depois adicionados nas células carregadas de corante e incubados por outros 30 minutos. Girar a célula para baixo a 1000 rpm por 3 minutos antes da medição da fluorescência em FlexStation. A estimulação de BCR é realizada pela adição de 5 µg/ml de anticorpo (AffiniPure $F(ab')_2$ fragment Donkey anti-human IgM, Jackson ImmunoResearch Laboraotries).

Ensaio de fluxo de cálcio em células de Jurkat induzido por liga-

ção cruzada de TCR

O protocolo é muito similar ao fluxo de cálcio de célula B como descrito na seção anterior. As únicas diferenças são que as células T (clone E6-1, Acute T célula Leukemia, ATCC Item Number: Tib-152) e CD3 anti-humano (Functional Grade Purified anti-human CD3, clone OKT3, eBioscience, No. 16-0037) substituíram as células B e IgM anti-humano. A densidade das células é mantida a mesma mas o anticorpo é usado a uma concentração de 100 ng/ml.

Secreção de IL-2 em células Jurkat induzida por ligação cruzada de TCR

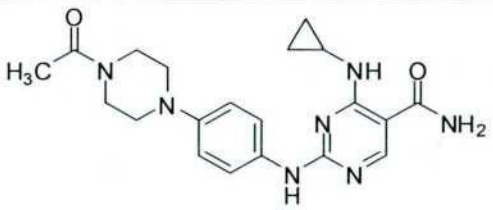
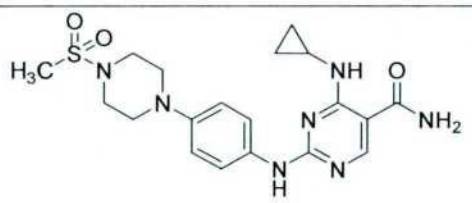
Os procedimentos de propagação de células Jurkat e incubação de compostos são os mesmos como descrito no ensaio de fluxo de cálcio Jurkat na seção anterior. O anticorpo (anti CD3, OKT3) é revestido em uma placa fresca (sem células) a 100 ng/cavidade. As células são suspensas a 8 x 10^6 células/ml e incubadas com compostos por 30 minutos em uma placa separada. No fim da incubação, as células são transferidas para a placa de anticorpo revestida e incubadas por 16 horas. 100 µl de meio de células depois da incubação são usados para a medição de IL-2 depois da incução. O nível de IL-2 é determinado usando um kit IL-2 ELISA (Human IL-2 ELISA kit II, BD Bioscience, No. 550611).

Exemplo de varredura de 333 Millipore Upstate QuinaseProfiler™

Este ansaio é uma medição direta do efeito do composto sobre a atividade de JAK3. A sequência de JAK3 de ser humano purificada (GenBank AF513860) (resíduo 781 – terminal C) foi obtida de células de inseto. A hidrólise catalítica de ATP é medida usando um método de ligação de filtro radiométrico. Incubação de quinase com ^{33}[P]ATP e substrato levav a incorporação de ^{33}[P] no substrato que pode depois ser separado dos outros componentes da reação por filtragem. Ensaios foram realizados usando 10 µM ATP e na ausência ou presença de 1, 0,3, ou 0,1 µM de composto. A atividade foi expressa como % de inibição de controle.

Tabela 8: Inibição (%) de atividade catalítica de JAK3 por 1, 0,3

ou 0,1 μM de composto como determinado por Millipore usando seu Ensaio de QuinaseProfiler.

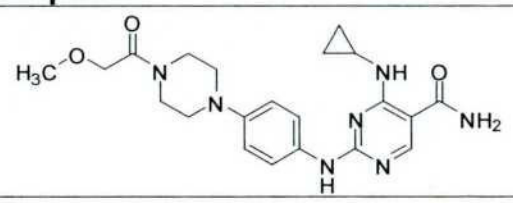
Composto	Concentração (μM)		
	1 μM	0,3 μM	0,1 μM
	98	96	97
	100	84	ND

ND: não feito

Exemplo 334 varredura de Ambit KinomeScan

Este ensaio é um ensaio de ligação de competição dependente do sítio ATP em que quinases de ser humano de interesse são fundidas a um marcador proprietário (T7 bacteriófago). A quantidade de quinase ligada a um ligante dirigido para o sítio ativo, imobilizado é medida na presença e ausência do composto de teste. Ensaios de JAK de Ambit usam domínios de quinase e proteínas e não comprimento total. O domínio usado para ligação de JAK1 e o domínio da pseudo quinase enquanto que o da ligação de JAK3 é o domínio catalítico (Mazen W Karaman, Sanna Herrgard, Daniel K Treiber, et. al. A Quantitative analysis of quinase inhibitotr selectivity. Nature Biotechnology, 2008, Volume 26, No. 1, Páginas 127-132).

Tabela 9a: Valores de KD (nM) par inibição de ligação de composto de JAK1 e JAK3 para ligante imobilizado no ensio de Ambit KinomeScan.

Composto	JAK1	JAK3
	6,7	2,9

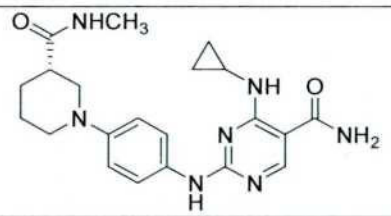
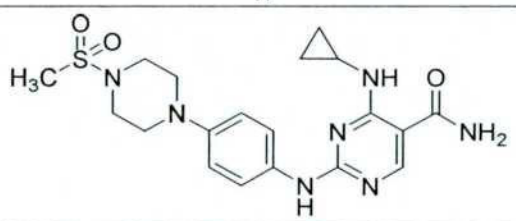
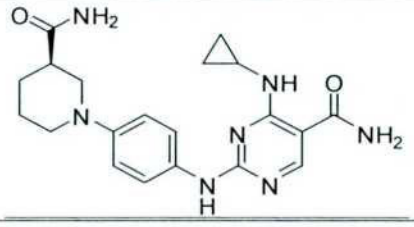
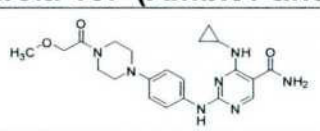
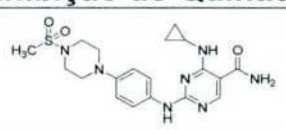
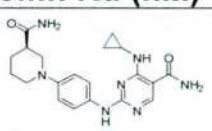
Composto	JAK1	JAK3
	11	3
	**4.7**	**2,7**
	**14**	**4,1**

Tabela 9b Potência e Especificidade de Inibição de Quinase (IC50 em nM)

Composto	Syk	Jak 1	Jak 2	Jak 3
EXEMPLO 99	15	6,7	3,2	0,8
P420-89	31	6,2	2,0	0,6

Tabela 10: (Ambit Panel) Inibição de Quinases emn Kd (nM)

			
JAK1 (Kin. Dom. 1)	6,7	4.7	14
JAK2 (Kin. Dom. 2)	5,1	5,1	10
JAK3 (Kin. Dom. 2)	2,9	2,7	4,1
Syk	98	4,5	9,4

Exemplo 335 Ensaio celular de JAK3/STAT6

Estimulação de células Ramos B por interleucina 4 (IL4) leva à sinalização através de JAK1/JAK3 resultando em fosforilação de STAT6 (transdutores de sinal e ativadores de transcrição). O efeito de compostos

sobre a inibição de JAK3 e/ou JAK1 pode ser avaliado medindo a quantidade de STAT6 fosforilado. Isto é realizado por imunodetecção de proteínas usando um anticorpo fosfo-STAT6 específico.

Células Ramos B foram suspensas em 10 mM de Hepes- tamponado RPMI médio (2 x 10^7 células/ml). Células (90 µl) foram incubadas com 10 µl 3,3 µg/ml de interleucina 4 (R & D Systems Inc, cat # 204-IL; concentração final: 0,33 µg/ml). As incubações foram durante 10 minutos a 37° C na ausência ou presença de 2 µl de composto diluído em 30 % de DMSO. As reações foram terminadas pela adição de um volume igual de 2x tampão de lise (100 mM TRIS-HCl pH 8,0, 2 % Triton-X-100, 5 mM EDTA, 250 mM NaCl, 20 % de glicerol, 1,25 mM PMSF, 5 mM de ortovandato de sódio, 5 mM de β-glicerofosfato, coquetel inibidor de protease de EDTA mini completo (Sigma)).

Amostras foram incubadas com 1 µl da nuclease, benzonase (Novagen, cat # 71205-3) por 1 hora, a temperatura ambiente e depois 50 µl 5x tampão de carregamento (330 mM TRIS pH 6,8, 9,5 % SDS, 34 % de glicerol, 0,01 % de bromofenol azul, 10 % de beta-mercaptoetanol) foram adicionados.

Lisatos de célula (15 µL) foram submetidos a SDS-PAGE (Novex 4-12 % géis de TRIS-glicina, Invitrogen) sob condições de redução, seguido por transferência de electroblot sobre membranas de nitrocelulose. como membranas foram depois incubadas tampão de bloqueio Zymed (Invitrogen) por 1 hora a temperatura ambiente (RT) depois durante a noite a 4° C com 1:500 antifosfotirosina- STAT6 (Tecnologia de Sinalização de Célula, cat # 9364) anticiorpo primário em tampão de bloqueio Zymed. Em seguida 5 x 10 minutos de lavagens com solução salina Tri tamponado, 0,25 % de NP40 (TBSN), **blots** foram incubados por 1 hora a temperatura ambiente na presença de 1:10,000 anticorpo secundário anticoelho burro HRP-conjugado (Amersham Biosciences, cat # NA934V) em tampão de bloqueio Zymed. Depois de 4 x 10 minutos de lavagens TBSN, **blots** (manchas) foram visualizadas por ECL (Pierce Western Lightening, Perkin Elmer cat # NEL101). A fim de determinar o conteúdo total de β3, blots foram extraídos, lavados 4 x

com TBSN, e ressubmetidos à sonda com 1:2000 C3A de anticorpo em tampão de bloqueio durante a noite a 4° C. Depois de 4 x 10 minutos de lavagens TBSN, blots foram incubados com 1:10,000 de anticorpo secundário de cabra anticamundongo em tampão de bloqueio, lavados mais 4 vezes com TBSN e expostos ao regente de Western Lightening. Os níveis de estimulação durante a experiência e a extensão da inibição do composto são determinados por densitometria.

Exemplo 336 Inibição de ensaio sw atividade de JAK quinase para Linha de células Ramos B estimulada com IL-4

Estes exemplos ilustram métodos para avaliar como atividades de JAK quinase de ser humano *in vitro* e *in vivo* dos compostos inventivos que podem ser determinados por vários procedimentos conhecidos na técnica, tais como um teste para sua capacidade de inibir como atividades de JAK quinase de plasma de ser humano. As afinidades potentes para inibição de JAK quinase de ser humano exibidas pelos compostos inventivos podem ser medidas por uma valor de IC_{50} (em nM). O valor de IC_{50} é a concentração (em nM) do composto requerido para prover 50% de inibição da atividade de JAK quinase de ser humano. Quanto menor o valor de IC_{50}, mais ativo (potente) será um composto para inibir a atividade de JAK quinase.

Um ensaio *in vitro* para detector e medir a atividade de inibição contra JAK quinase é como a seguir:

A atividade dos compostos para JAK quinases é confirmada em ensaios celulares projetados para testar a inibição de JAK. Resumidamente, a inibição de JAK é testada em seres humanos ativada por células Ramos B- com citocina Interleucina-4 (IL-4). Vinte a 24 horas após a estimulação, as células são manchadas para supra-regulação de CD23 e analisada por FACS. A estimulação das células B- com IL-4 leva à ativação da via de JAK/STAT através da fosforilação da JAK quinase JAK1 e JAK3, que por sua vez fosforila e ativa a transcrição de fatores STAT-5 e STAT-6. O receptor IgE de baixa afinidade (CD23) é supra-gulado por STAT-5 ativado.

Para o ensaio, as células Ramos B- de ser humano (ATCC, Ca-

tálogo No. CRL-1596) são culturadas em meio de RPMI 1640 (Cellgro, Catálogo No. 10-040-CM) contendo 10% de soro bovino fetal (JRH, Catálogo No. 12106-500M) de acordo com o protocolo de propagação fornecido com as células, e mantido a uma densidade de aproximadamente 3,5 X 10^5 células/ml. No dia antes do ensaio, as células são diluídas para 3,5 X 10^5 células/ml para garantir que elas estejam em fase de crescimento logorítmico. As células são centrifugadas e suspensas em meio de RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, Va., Cat No. 10-040-CM) contendo 5-10% de soro bovino fetal (FBS), aquecimento desativado (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kans., Cat No. 12106-500M) de acordo com o protocolo de proparação ATCC. As células são mantidas a uma densidade de 3,5 X 10^{4-5} células/ml. O dia anterior ao experimento, as células Ramos B- são diluídas para 3,5 X 10^5 células/mL a fim de garantir que elas estão em uma fase de crescimento logarítmico e como alíquotas dispersadas em uma placa de cultura de tecido de 96- cavidades. As células são incubadas com composto de teste (dissolvido em DMSO) ou DMSO (controle) por 1 hora a 37° C. e depois estimuladas com IL-4 (Pepotech, Catálogo No. 200-04) por 20 a 24 horas (a concentração final é 50 Units/ml).

Células são centrifugadas e suspensas em RPMI com 5% de soro. 5X10^4 células são usadas por ponto em uma placa de cultura de tecido de 96 cavidades. Células são pré-incubadas com composto ou veículo de controle DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo., Cat No. D2650) por 1 hora em uma incubdora 37° C. As células são depois estimuladas com IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, N.J., Cat No. 200-04) para uma concentração final de 50 unidade/mL por 20 a 24 horas. As células são depois centrifugadas e manchadas com anticD23-PE(BD Pharmingen, San Diego, Calif., Cat No. 555711) e analisadas por FACS. Detecção é realizada usando um Citômetro de Fluxo de Sistema BD LSR I, comprada de Becton Dickinson Biosciences de San Jose, Califórnia.

A proliferação é medida usando CélulaTítulo -Glo.RTM. Ensaio de Viabilidade de Célula Luminescente (Promega), que determina o número de células viáveis na cultura baseada na quantidade de ATP presente, como

um indicador de células metabolicamente ativas. O substrato é descongelado e deixado vir para a temperatura ambiente. Depois de misturar o reagente da Célula Título-Glo e o diluente juntos, 100 µL é adicionado a cada cavidade. como placas são misturadas em uma batedeira orbital por dois minutos para induzir lise, e incubadas a temperatura ambiente por deminutos adicionais para permitir que o sinal se equilibre. A detecção é realizada usando um neutralizador multimarcador Wallac Victor2 1420 comprado de Perkin Elmer, Shelton, Conn.

No segundo dia, as células A549 são pré-incubadas com um composto de teste de 2,4-pirimidinadiamina ou DMSO (controle) (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo., Catalog No. D2650) por 1 hora. As células são depois estimuladas com IFNy (75 ng/mL) (Peprotech Inc., Rocky Hill, N.J., Cat. No. 300-02) e deixado para incubar por 24 horas. A faixa de dose do composto de teste final é 30 µM a 14 nM em 200 µL F12K em média contendo 5% de FBS, 0,3% de DMSO.

No terceiro dia, a célula média é removida e as células são lavadas com 200 µL PBS (solução salina tamponado de fosfato). Cada cavidade é tripsinizada para dissociar as células, depois neutralizadas pela adição de 200 µL completos F12K média. As células são peletizadas e manchadas com um anticorpo APC ICAM-1 anti-humano de camundongo conjugado (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, Calif., Catálogo #559771) por 20 minutos a 4° C. As células são lavadas com um tampão de resfriamento por gelo FACS (PBS+2% FBS) e a expressão ICAM-1 de superfície é analisada por citometria de fluxo. Detecção é realizada usando um Citômetro de Sistema de Fluxo BD LSR I, comprado de BD Biosciences de San Jose, Califórnia. Eventos são com portão para dispersar ao vivo e a média geométrica é calculada (software Becton-Dickinson CellQuest versão 3,3, Franklin Lakes, N.J.). como medias geométricas são plotadas contra a concentração de composto parar gerae uma curva de resposta de dose.

Exemplo 337: Inibição de transdução de sinal mediada por Syk-através do receptor de célula B em linhas de células de linfoma de não-Hodgkin.

As células foram pré-tratadas por 1 hora sem ou com composto (0,02 a 2uM) antes para a estimulação da sinalização de receptor de célula B através da incubação de células com 3µg/ml anticorpo anti-mu por 10 minutos a 37ºC. O fluxo Ca^{2+} foi medido usando o corante de carregamento de Cálcio 3 e o FlexStation (Dispositivo Molecular). A sinalização do receptor de célula B foi avaliada Citometria de fosfo-Fluxo intracelular, seguindo os protocolos fornecidos por BD Pharmingen (San Jose, CA). A ativação de Syk foi medida pela indução de fosforilação de tirosina BLNK na posição 84 de aminoácido (pBLNK Y84) e indução de fosforilação de tirosina ERK1/2 na posição 204 de aminoácido (pERK Y204). A ativação do membro Lyn da família de Src foi medida através da indução de fosforilação de tirosina Syk na posição 352 de aminoácido (pSyk Y352). Os dados são apresentados como µM IC_{50}s. Cada composto eficazmente inibiu o fluxo e ativação de Ca^{2+} do receptor induzido de célula B de Syk, mas não o membro Lyn da família Src.

Exemplo 338: A inibição de Syk exerce um efeito antiproliferativo nas linhas de células de linfoma de não-Hodgkin.

As células foram incubadas com concentrações cada vez maiores de cada composto, depois avaliadas em 72 horas para o tamanho da proliferação usando o ensaio de MTT (companhia, cidade, estado) em seguida ao protocolo fornecido pelo fabricante. Os dados são apresentados como valores de µM IC50, representando o desvio padrão mais /menos médio de 5 ou 6 experimentos independentes. Cada composto inibiu a proliferação de linhas de células SUDHL-4 e -6, que contam com Syk para os sinais de sobrevivência e crescimento, na faixa inferior de µM. As células Toledo que não exigem Syk, foram visivelmente menos sensíveis aos efeitos antiproliferativos da inibição de Syk.

Exemplo 339: Inbição de Syk induz apoptose em linhas de células de não-Hodgkin.

Os dados representam dois experimentos independentes para avaliar o efeito da inibição de Syk e Syk/JAK sobre a sobrevivência de linhas de células B de linfoma de não-Hodgkin grandes e difusos. como linhas de

células SUDHL-4 e SUDHL-6 contam com a sinalização do receptor de células B cmediada por Syk para a sobrevivência, enquanto as células Toledo não. As células foram incubadas com compostos nas concentrações e horas indicadas; a indução da apoptose foi medida por citometria de fluxo usando o Kit de Detecção Caspase 3 (Sigma-Aldrich, Saint Luis, MO). Os dados são apresentados como o percentual do total de células positivo para o marcador de apoptose, caspase 3. Como esperado, a inbição de Syk resultou na indução de apoptose linhas de células SUDHL-4 e -6, mas não na linha de células Toledo.

Exemplo 340: Inibição da ativbação de célula B primária de camundongo por inibidores Syk

Esplenócitos primários de camundongo foram pré-tratados por 1 hora com concentrações cada vez maiores de cada composto (0,05-2μM) antes da adição de controle ou soro de IgD de cabra anticamundongo. A ativação de célula B induzida por anti-IgD foi medida 16 16 horas mais tarde através de citometria de fluxo, coloração para os marcadores de ativação CD80/86 e CD69.

Exemplo 341: Modelo de camundongo de trombocitopenia imune- mediada

A trombocitopenia imune-mediada é causada por anticorpos dirigidos contra glicoproteínas de superfície de plaqueta, anticorpos contra complexos contendo fármacos na superfície da plaqueta, ou por células revestidas de anticorpos ou complexos imunes que interagem com a superfície da plaqueta. Compostos selecionados foram avaliados pela sua capacidade de inibir a liberação de plaquetas em um modelo de camundongo de trombocitopenia mediada por anticorpo. Neste modelo, uma liberação rápida de plaquetas circulando (aproximadamente 50%) resulta de uma administração intravenosa de um anticorpo de anticamundongo de rato GPIIb (clone M-WReg30) (BD Biosciences, Pharmingen). Para avaliar a capacidade para a inibição de liberação de plaquetas, compostos foram suspensos em 0,5% sw metilcelulose em água e administrada via alimentação por soro oral (100 ul/camundongo) em uma hora antes da injeção de anticorpo quando o com-

posto deverá alcançar a concentração máxima de plasma (tipicamente 1 a 2 horas baseada nos experimentos farmacocinéticos separados para compostos individuais). Em 4 e 8 horas depois da injeção de anticorpo, amostras de sangue terminal foram obtidas de grupos de veículos e tratadas por camundongos de artigo de teste (n=5 -10 camundongos/grupo) através de perfuração cardíaca. O sangue foi anticoagulado usando citrato de trissódio ou EDTA. As amostras de todo o sangue foram medidas para contagens de plaquetas em um analisador de hematologia (Hemavet, Drew Scientific). O sangue restante foi processado para concentrações de plasma e composto medidas por espectometria de massa.

A depuração da plaqueta foi determinada medindo a diferença no número de plaquetas entre a média do grupo de tratamento de não anticorpo e animais administrado e anticorpo de GPIIb de anticamundongo de rato. Inibição da depuração da plaqueta foi determinada comparando a diferença entre a depuração de plaqueta do veículo de o animais tratados com o composto.

Exemplo 342: Modelo de camundongo de artrite induzida por anticorpo de colágeno

A atividade inibidora de compostos selecionados foi investigada em um modelo de camundongo de artrite induzida por anticorpo de colágeno (CAIA). A artrite induzida por colágeno é mediada por autoanticorpos para colágeno e complemento do tipo II, dessa maneira a artrite pode ser induzida pela administração de anticorpos policlonais ou uma mistura de anticorpos monoclonais para colágeno do tipo II. O modelo de CAIA (Chondrex, Inc., Redmond, WA) usa uma mistura de 4 clones que reconhece epítopos individuais aglomerados dentro de 83 fragmentos de peptídeo de aminoácdo de colágeno tipo II. Estes epítopos compartilham sequências de aminoácidos comuns com muitas espécies diferentes de colágeno de tipo II incluindo galinha, camundongo, rato, bovino, porco, macaco e ser humano. O modelo utiliza um coquetel de anticorpos monoclonais seguido por lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) para induzir uma artrite grave e consistente em camundongos dentro de 7 dias. Este modelo foi desenvolvido com base na hipótese

de que como toxinas bacterianas absorvidas através do trato gastrointestinal desempenham um papel sinergístico e patológico com autoanticorpos de colágeno do tipo II na deflagração de artrite em pacientes com Artrite Reumatoide.

Para estes experimentos, o coquetel de anticorpos monoclonais (Lot # OC-708) foi injetado intravenosamente através da veia da cauda em uma dose de 4 mg/camundongo (40 mg/ml) nn dia 0 seguido por injeção intraperitoneal de LPS diluído em solução salina normal em uma dose de 25 ug/camundongo com oito semanas de idade, fêmea Balb/camundongos C (Charles River, Inc.). A dosagem dos artigos de teste começou logo antes ou depois da injeção do 4º coquetel de anticorpos. Os compostos foram suspensos em 0,5% de metilcelulose em água e administrados via alimentação oral por sonda (100 ul/camundongo) diariamente pela duração de 7 a 10 dias de estudo. Os escores de inflamação clínica foram obtidos diariamente. Inibição de escores de inflamação clínica foi determinada com base na diferença entre veículo e camundoongos tratados com artigo de teste no fim do experimento. como concentrações de plasma representam a concentração de pico em 1 hora após a última dose no dia do término do estudo.

Exemplo 343: Inibição de IL-4 induzida por fosforilação de JAK1/3 e Stat-6 em células Ramos B

As células Ramos B foram pré-tratadas durante 1 hora com concentrações aumentadas de composto, como indicado antes da adição de IL-4. As células foram incubadas com IL-4 durante 10 minutos, e depois submetidas a citometria de fluxo intracelular para medir o percentual de inibição de Stat-6 induzido por IL-4.

Exemplo 344: Inibição de IL-4 induzida por fosforilação de JAK1/3 a Stat-6 em células Ramos B

As células Ramos B foram pré-tratadas durante 1 hora com concentrações aumentadas de composto, como indicado antes da adição de IL-4. As células foram incubadas com IL-4 durante 10 minutos, e depois submetidas à citometria de fluxo intracelular para medir o percentual de inibição de Stat-6 induzida por IL-4.

Exemplo 345: Ensaio de Proliferação de Célula T de Ser Humano Primária Estimulada com IL-2

Células T- primárias de ser humano derivadas de sangue periférico e pré-ativadas através de estimulação do receptor de células T- e CD28 proliferada in vitro em resposta a citocina Interleucina-2 (IL-2). Esta resposta proliferative é dependente da ativação de tirosina quinases JAK-1 e JAK-3, que fosforilam e ativam o fator de transcrição Stat-5.

Células T- primárias de ser humano são preparadas com a seguir. O sangue total é obtido de um voluntário saudável, misturado 1:1 com PBS, assentado em Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, N.J., Catalog #17-1440-03) em 2:1 de sangue/PBS:proporção de ficoll, e centrifugado durante 30 minutos a 4° C. em 1750 rpm. Os linfócitos no soro:interface de ficoll são recuperados e lavados duas vezes com 5 volumes de PBS. As células são ressuspensas em meio de Yssel (Gemini Bioproducts, Woodland, Calif., Catalog #400-103) contendo 40 U/mL de IL2 recombinante (R e D Systems, Minneapolis, Minn., Catalog #202-IL (20 µg)) e semeadas em frasco pré-revestido com 1 µg/mL de anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, Calif., Catalog #555336) e 5 µg/mL de anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea Calif., Catalog #IM1376). As células T- primárias são estimuladas durante 3 a 4 dias, depois transferidas para um frasco fresco e mantidas em RPMI com 10% de FBS e 40 U/mL de IL-2.

As células T- primárias são lavadas duas vezes com PBS para remover a IL-2 e ressuspender em meio de Yssel a 2X 10^6 de células/mL. 50 µL de suspensão de célula contendo 80 U/mL IL-2 são adicionados em cada cavidade de uma placa negra de 96 cavidades de fundo chato. Para o controle não estimulado, a IL-2 é omitida da última coluna da placa. Compostos são serialmente diluídos em dimetil sulfóxido (DMSO, 99,7% puro, cultura de célula testada, Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo., Catalog No. D2650) de 5 mM em diluições de 3 vezes e depois diluída 1:250 em meio de Yssel. 50 µL de 2X composto são adicionados por cavidade em duplicata e as células são deixadas para proliferar durante 72 horas a 37° C.

A proliferação é medida usando CélulaTítulo-Glo.RTM. Ensaio

de Viabilidade de Célula Luminescente (Promega), que determina o número de células viáveis em cultura baseada na quantificação do ATP presente, como um indicador de células metabolicamente ativas. O substrato é descongelado e deixado vir para a temperatura ambiente. Depois de misturar o reagente da Célula Titer-Glo e o diluente juntos, 100 µL é adicionado para cada cavidade. como placas são misturadas em uma batedeira orbital durante dois minutos para induzir a lise, e incubadas à temperatura ambiente por dez minutos adicionais para deixar o sinal se equilibrar. A detecção é realizada usando um contador de multirótulos Wallac Victor2 1420 comprado de Perkin Elmer, Shelton, Conn.

Exemplo 346. Linha Epitelial A549 Estimulada com IFNy

A expressão da superfície das células epitelias pulmonares A549 suprarreguladas ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Dessa maneira, usando a expressão de ICAM-1 como leitura, os efeitos do composto em diferentes vias de sinalização pode ser assessado no mesmo tipo de célula. IFNy supra-regula ICAM-1 através da ativação da via de JAK/Stat. Neste exemplo, a supra-regulagem de ICAM-1 por IFNy é avaliada.

A linha de células de carcinoma epitelial de pulmão A549 originou-se da Coleção de Culturas do Tipo Americano. A cultura de rotina é com o meio de F12K (Mediatech Inc., Lenexa, Kans., Cat. No. 10-025-CV) com 10% de soro bovino fetal, 100 I.U. de penicilina e 100 ng/mL de estreptomicina (meio F12k completo). As células são incubadas em uma atmosfera humidificada de 5% de CO_2 a 37° C. Antes de usar no ensaio, as células A549 são lavadas com PBS e tripsinizadas (Mediatech Inc., Cat. No. 25-052-CI) para levantar as células. A suspensão de célula de tripsina é neutralizada com meio de F12K completo e centrifugada para peletizar as células. O pélete de célula é ressuspenso em meio F12K completo em uma concentração de 2,0X 10^5/mL. As células são semeadas a 20.000 por cavidade, 100 µL do volume total, em uma placa de culttura de tecido de fundo chato e deixada para aderir durante a noite.

No segundo dia, as células A549 são pré-incubadas com um

composto de teste de 2,4-pirimidinadiamina ou DMSO (controle) (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo., Catalog No. D2650) durante 1 hora. As células são depois estimuladas com IFNy (75 ng/mL) (Peprotech Inc., Rocky Hill, N.J., Cat. No. 300-02) e deixadas para incubar por 24 horas. A faixa de dose do composto de teste final é de 30 μM a 14 nM em meio de 200 μL de F12K contendo 5% de FBS, 0,3% de DMSO.

No terceiro dia, o meio de células é removido e as células são lavadas com 200 μL de PBS (solução salina tamponado de fosfato). Cada cavidade tripsinizada par dissociar as células, depois neutralizadas pela adição de 200 μL de meio F12K completo. As células são peletizadas e coradas com um anticorpo de ICAM-1 (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, Calif., Catalog #559771) anti-humana de camundongo APC conjugado durante 20 minutos a 4° C. As células são lavadas com tampão de resfriamento por gelo FACS (PBS+2% FBS) e a expressão ICAM-1 de superfície é analisada por citometria de fluxo. A detecção é realizada usando um Citômetro de Fluxo de Sistema BD LSR I, comprado de BD Biosciences of San Jose, Calif. Os eventos são controlados com portão para dispersão no estado natural e o meio geométrico é calculado (Becton-Dickinson CellQuest software version 3,3, Franklin Lakes, N.J.). Meios geométricos são plotados contra a concentração de composto para gerar uma curva de resposta da dose.

Exemplo 347. Ensaio U937 IFNyICAM1 FACS

A expressão de superfície de células monocíticas U937 de ser humano suprarreguladas ICAM-1 (CD54) em resposta a uma variedade de estímulos diferentes. Dessa maneira, usando a expressão de ICAM-1 como leitora, os efeitos do composto em vias de sinalização diferentes podem ser avaliados no mesmo tipo de célula. IFNy suprarregula ICAM-1 através da ativação da via de JAK/Stat. Neste exemplo, a suprarregulagem de ICAM-1 por IFNy é avaliada.

A linha de células monocíticas U937 de ser humano é obtida de ATCC de Rockville, Md., número do catálogo CRL-1593,2, e culturadas em meio RPMI-1640 contendo 10% (v/v) de FCS. As células U937 são criadas em 10% de RPMI. As células são depois blindadas em uma concentração de

100.000 células por 160 µL em placas de fundo chato de 96 cavidades. Os compostos de teste são depois diluídos como a seguir: 10 mM de composto de teste é diluído 1:5 em DMSO (3 µL 10 mM de composto de teste em 12 µL DMSO), seguidos por uma diluição em série de 1:3 do composto de teste em DMSO (6 µL de composto de teste serialmente diluído em 12 µL de DMSO para dar diluições de 3-dobras). Depois 4 µL de composto de teste é transferido para 76 µL de 10% de RPMI resultando em uma solução de 10X (100 µM de composto de teste, 5% de DMSO). Para como cavidades de controle, 4 µ de DMSO é diluído em 76 µL 10% de RPMI.

O ensaio é realizado em duplicata com 8 pontos (8 concentrações de diluição de 3-dobras de 10 µL) e com 4 cavidades de DMSO somente (cavidades de controle) sob condições estimuladas e 4 cavidades de DMSO somente sob condições não estimuladas.

A placa de composto diluído é misturada 2X usando um multimek (Beckman Coulter of Brea, Calif.) e depois 20 µL dos compostos diluídos é transferido para a placa de 96 cavidades contendo 160 µL de células, que são depois misturadas novamente duas vezes em velocidades. As células e os compostos são depois pré-incubados durante 30 minutos a 37° C com 5% de CO_2.

A mistura de 10X de estimulação é feita preparando uma solução a 100 ng/mL de IFNy de ser humano in 10% RPMI. As células e o composto são depois estimulados com 20 µL de mistura de estimulação IFNy para dar uma concentração final de 10 ng/mL de IFNy, 10 µM de composto de teste, e 0,5% de DMSO. As células são mantidas sob condições para estimulação durante 18 a 24 horas a 37° C com 5% de CO_2.

As células são transferidas para uma placa de fundo redondo de 96 cavidades para corar e depois mantidas e gelo pela duração do procedimento de coloração. As células são centrifugadas a 1000 rpm durante 5 minutos a 4° C., em seguida ao que a sobrenadante é removida. Em seguida à remoção da sobrenadante, anticorpo ICAM-1 anti-humano de camundongo 1 µL APC conjugado é adicionado por tampão de 100 µL de FACS. As células são depois incubadas em gelo no escuro por 30 minutos. Em seguida à in-

cubação, 150 µL de tampão FACS são adicionados e as células são centrifugadas a 1000 rpm por 5 minutos a 4° C., em seguida a qual o sobrenadante é removido. Depois da remoção do sobrenadante, 200 µL de tampão FACS são adicionados e as células são ressuspensas. Depois da suspensão, as células são centrifugadas a 1000 rpm por 5 minutos a 4° C. O sobrenadante é depois removido antes da ressuspensão das células em 150 µL de tampão FACS.

A detecção é realizada usando um Citômetro de Fluxo de Sistema BD LSR I, comprado de BD Biosciences de San Jose, Calif. As células vivas são trancadas para disseminação viva e o meio geométrico de ICAM-APC é medido (Becton-Dickinson CellQuest software version 3,3, Franklin Lakes, N.J.). Ambos as % de células vivas e expressão de ICAM-1 são analisadas. Os ensaios para os compostos de teste são realizados em paralelo com um composto de controle de atividade conhecida. O EC_{50} para o composto de controle é tipicamente 40-100 nM.

Exemplo 348. Análise de sinalização de células B:

Linhas de células de linfoma B não –Hodgkin de ser humano SUDHL-4 (#ACC 495), SUDHL-6 (#ACC572), e Karpas-422 (#ACC32) foram obtidas de DSMZ (Braunschweig, Alemanha); Toledo (#CRL-2631) e Ramos (#CRL-1596) foram obtidas de American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA). Todas As células foram mantidas em meio de RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementadas com 10% de soro fetal de bezerro (ATCC) e penicilina/estreptomicina (Invitrogen), e mantidas em uma incubadora de cultura de tecido umidificada a 37°C. Anticorpos usados nestes estudos incluem F(ab)'2 de cabra polyclonal, IgH anti-humano (H+L) e IgM anti-humano (BioSource, Camarillo, CA); Syk anti-humano de coelho, fosfo-Syk anti-humano de coelho (Y525/526), fosfo-Syk anti-humano de coelho (Y352), fosfo-BLNK-fosfo anti-humano, fosto-BLNK anti-humano (Y84) foram obtidos de Célula Signaling Technologies, Inc. (Danvers, MA). Os anticorpos a seguir foram obtidos de Becton Dickenson (San Jose, CA) para citometria de fluxo de fosfo: fosfo-STAT6 anti-humano de camundongo 488-conjugado de flúor Alexa (Y641), fosfo-Zap70 anti-humano de camundongo de Ficoeritrina

(PE)-conjugada (Y319)/Syk(Y352), e fosfo-ERK1/2 anti-humano de camundongo (FITC)-conjugado de Fluoresceina isotiocianato (T202/Y204).

Citometria de fluxo de fosfo foi essencialmente realizada como descrito em outro lugar (Irish, Czerwinski et al. Blood 108(9): 3135-42 (2006). 0,5x106 em meio de cescimento de células foram estimulados com 1µg/ml anti-µ ou anti-y anticorpo por 10 minutos. A sinalização induzida foi terminada imediatamente em seguida do tempo indicado pela adição de paraformaldeído (Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA) para uma concentração final de 1%. As células foram incubadas com paraformaldeído por 5 minutos a temperatura ambiente, lavadas uma vez com solução salina tamponado de fosfato (PBS), depois ressuspensas e incubadas durante a noite a 4°C em metanol pré-refrigerado (-80°C) (companhia, endereço). Células fixas e permeablizadas foram subsequentemente lavadas uma vez em PBS, um segundo tempo em PBS contendo 1% de albumina de soro bovino (BSA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), e depois coradas com os anticorpos indicados diluídos 1:20 em PBS + 1% de BSA. Depois de 30 minutos, as células foram lavadas uma vez em PBS e submetidas à citometria de fluxo usando o FACS Calibur (Becton Dickenson). Para análise de **Western blot**, 106 células foram estimuladas durante 30 minutos com 2µg/ml dos anticorpos BCR-específicos indicados. A sinalização foi terminada ressuspendendo as células em tampão de lise e incubadas em gelo por 1 hora. Os fragmentos das células foram removidos por centrifugação, e os lisatos de proteína depurados foram transformados por 10% de SDS-PAGE e sonda com os anticorpos indicados seguindo como recomendações pelos fabricantes. Onde indicado, as células foram pré-tratadas durante 1 hora a 37°C com inibidores de Syk ou controle de veículo (0,5% de DMSO) em diversas concentrações antes da estimulação com anticorpo anti-BCR.

Exemplo 349. Inibição seletiva da atividade de Syk.

A capacidade dos compostos foi testada para inibir Syk purificado. **P459-72** e **P505-15** (dois compostos de uma série específica Syk- como mostrado na **Tabela 9b**) e o exemplo 100b (de uma série com atividades inibidoras de Syk e JAK dual) foram descobertos para suprimir a atividade de

Syk quinase com IC50s de 43nM, 6nM, e 31nM, respectivamente. A seletividade destes compostos para Syk foi determinada por varredura de cada um contra um painel de 270 quinases purificadas independentes a 300nM (Millipore). O pecentual de inibição relativa ao controle do veículo foi calculado, e os números foram convertidos em um importante quadro; nenhuma inibição é representada como verde, aumentando a mistura com vermelho indica percentual aumentado, com amarelo representando 50% de inibição e vermelho representando 100% de inibição (**Figura 8**). Como ilustrado na **Figura 8A**, **P459-72** e **P505-15** foram Syk altamente específico (primeira e segunda filas, respectivamente) enquanto que o exemplo 100b inibiu quinases múltiplas (terceira fila). O subconjunto de quinases que foram inibidas por ≥80% através de qualquer um dos três compostos é mostrado na **Figura 8B**. Exemplo 100b inibiu Syk e MLK-1 (primeira fila). A 300nM, **P505-15** inibiu 10 quinases diferentes (segunda fila). Quando retestadas a 50nM (aproximadamente 10x acima de seu valor Syk IC50 de 6nM), entretanto, Syk foi a única quinase que permaneceu inibida (terceira fila). **P420-89** inibiu Syk, JAK2 e JAK3, junto com diversas outras quinases (quarta fila).

O emprego do painel de Milipore de quinases P505-15 (IC_{50} = 1nM) purificadas inibiu 98% da atividade de quinase Syk purificada a 50nM. Os valores de IC50 foram determinados para aquelas quinases que foram inibidas por >80% a 300nM no painel de Millipore quinase.

Quinase	**IC50 (nM)**
Syk(h)	1
MLK1	60
Fgr(h)	81
Sim(h)	123
Flt3(h)	139
PAK5	166
Lyn(h)	199
cSRC(h)	244
Lck(h)	300

Por contraste, o inibidor de multiquinases P420-89 é mais semelhante a Rigel's R788. A 300nM, P420-89 inibiu Syk por 88%, junto com >80% de inibição de 32 quinases adicionais. Entre essas estavam JAK 2 e 3 (93% e 85% inibidos, respectivamente), Flt-3 (83 92% inibidos), e cKit (95 e 97% inibiu), todos alvos para manipulação terapêutica da função de linfócito.

Exemplo 350. Ensaio de fluxo de cálcio e inibição Seletiva inibição de Syk em linhas de células B delinfoma de não-Hodgkin.

Células Ramos foram culturadas (mantendo aproximadamente 0,5 x106 células/ml) em meio de crescimento 3 a 4 dias a frente dos experimentos. As células foram colhidas e ressuspensas em meio fresco a 8x106 de células/ml antes do carregamento do corante. Um volume igual de corante de carregamento de Cálcio 3 (Molecular Device, Sunneyvale, CA) foi adicionado para como suspensões de células. As células carregadas foram dispesadas em uma placa de 96 cavidades e incubadas durante 20 minutos. Os inibidores de Syk foram depois adicionados às células carregadas e incubados por outros 30 minutos. As células B foram estimuladas com 5µg/ml de anticorpo anti-µ. Mudanças na concentração intracelular de Ca2+ foram medidas usando o FlexSTATion (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

A seletividade e potência de inibição de Syk em células B foram inicialmente questionadas por "Western blot", medindo a indução mediada por BCR- de pSyk Y525/526 e pBLNK Y84, ambos medindo a atividade de Syk quinase, e a indução de pSyk Y352, uma medida da atividade de Src quinase. As células SUDHL-6 B foram estimuladas com anticorpo anti-BCR específico durante 30 minutos na presença ou ausência de cada inibidor ou veículo de controle de Syk. Tratamento com 0,16 ou 1µM de cada composto reduzido por autofosforilação de Syk induzida por BCR (Y525/526) por quase 40% e 60%, respectivamente, como estimado por densitometria (dados não mostrados). Uma variação estendida de concentrações foi usada para adicionalmente avaliar o efeito destes compostos sobre a atividade de Syk e Src quinase induzida por BCR. Como mostrado na **Figura 9, A-C**, cada composto inibiu a atividade de Syk (pBLNK Y84) com valores de IC50 variando de 0,16 a 1µM, enquanto nenhum efeito sobre a atividade de Src (pSyk

Y352) foi observado da altura de 2,5μM.

A capacidade de cada composto para suprimir eventos de sinalização mais distais para o BCR foi também medida. As células foram novamente estimuladas anticorpo anti-BCR na presença ou ausência de várias concentrações de cada inibidor de Syk. A indução de pSyk Y352 foi medida como um controle de especificidade, enquanto que aquela de pERK1/2 T202/Y204 foi usada como uma medida de sialização dependente de Syk mais distal (Jiang, Craxton et al. J Exp Med 188(7): 1297-306 (1998). A **Figura 12C** mostra "plots" de FACS representativas ilustrando o efeito do inibidor de Syk mais específico e potente dos três, **P505-15**, sobre sinalização de BCR. A ativação de 125nM, ERK1/2 foi completamente suprimida, enquanto que as células estimuladas ainda de corante positivo para Syk Y352. Este experimento foi repetido, no qual o efeito de todos os três compostos sobre a atividade de Src e Syk foi determinado (**Figura 10A**). Concentrações de menos de 125nM foram suficientes para suprimir a sinalização de Syk induzida por BCR para ERK1/2. Por contraste, concentrações mais altas foram requeridas para causar uma supressão modesta da atividade de Src; um efeito sobre Src que não foi observado por "Western blot" (**Figura 9, A-C**). Nenhum desses inibidores de Syk suprimiu a fosforilação de tirosina ERK1/2 iduzida por PMA, demonstrando que estes compostos não inibem eventos de sinalização a jusante de PKC.

Visto que **P459-72** e **P505-15** especificamente inibiram Syk em ensaios purificados e celulares, o exemplo 100b adicionalmente demonstrou a atividade contra JAK quinases purificadas. Estes compostos foram testados por inibição de sinalização de IL-4 para STAT-6 através de JAK1/3 em células B, uma via de sinalização que não requer Syk. Os compostos específicos de Syk não supimem a sinalização de IL4 em concentrações altas como 2μM. De modo inverso, o exemplo 100b suprime a sinalização de IL4, com um IC50 em torno de 125nM (**Figura 10B**).

Isto mostra que a inibição seletiva de Syk suprimiu o fluxo de Ca2+ induzido por BCR-em células B com valores de IC50 emtorno de 100nM. Isto sugere que inibindo Syk, estes compostos suprimem a via de

sinalização bloqueando a resposta celular.

A inibição seletiva de Syk é suficiente para suprimir a sinalização de BCR sem afetar Src (**Figuras 11 e 12**) ou JAK (**Figura 10B**). Adicionalmente, P505-15 e o exemplo 100b igualmente induzem a apoptose nestas células (**Figura 11B**). Estes dados demonstram o papel da sinalização de Syk na sobrevivência das linhas de células NHL, e demonstram que a inibição de quinases que não são Syk não é requerida para alcançar este efeito.

Exemplo 351. Ensaios de Caspase 3 e proliferação: A inibição de Syk Interrompe uma Proliferação e Sobrevivência de Linhas de Células de Linfoma B de não -Hodgkin.

A indução de apoptose foi medida usando um kit de apoptose de anticorpo caspase-3 ativa monoclonal de conjugado PE (Becton Dickenson) em seguida ao protocolo fornecido. As células foram suspensas em meio de crescimento (0,5x106 células/ml) e tratadas com como concentrações indicadas de cada inibidor ou veículo de controle de Syk durante 24, 48 ou 72 horas antes da análise de FACS. O ensaio de MTT (brometo de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol, um tetrazol) (nome de companhia) foi usado como uma medida de viabilidade e crescimento de célula, em seguida aos protocolos fornecidos pelo fabricante. As células foram tratadas com como concentrações indicadas de cada inibidor ou veículo de controle de Syk por 72 horas.

Células SUDHL-4 e SUDHL-6 foram previamente classificadas como "tipo BCR" (Monti, Savage et al. Blood 105(5): 1851-61 (2005); Polo, Juszczynski et al. Proc Natl Acad Sci U S A 104(9): 3207-12 (2007) e sensíveis à inibição de Syk por R406 (Chen, Monti et al. 2008). como linhas de células de Toledo e Karpas-422 em que falta a expressão de BCR e BLNK, respectivamente (Gabay, Ben-Bassat et al. Eur J Haematol 63(3): 180-91 (1999); Sprangers, Feldhahn et al. Oncogene 25(36): 5056-62 (2006), tendo dessa maneira se adaptado para sobreviverem independentes de sinais de BCR, foram insensíveis a R406 (Chen, Monti et al. 2008). A proliferaçãso destas linhas de células quando culturadas na presença ou ausência de várias concentrações de cada inibidor de Syk durante 72 horas foi testada.

Inibição seletiva de Syk foi suficiente para induzir a apotose em linhas de células NHL "tipo BCR". As células foram incubadas com 1 ou 3μM do inibidor durante 72 horas. Como demonstrado na **Figura 11A**, SU-DHL-4 e -6 células cada um foi submetido a apoptose, enquanto que As células Toledo e Karpas-422 não foram (**Figura 11A**). Em experimentos replicados, a inibição específica de Syk por apoptose induzida P459-72 e P505-15 somente nas linhas de células SUDHL e Ramos. Por comparação, o exemplo 100b, que potencialmente inibe Syk e JAK quinases, induziu apoptose em todas como linhas de células do "tipo BCR", como também em Karpas-422 e JJN-3, uma linha de célkulas de multiplos mielomas em que falta BCR, e a expressão de BLNK (Sprangers, Feldhahn et al. Oncogene 25(36): 5056-62 (2006). As células Toledo permaneceram insensíveis a todos os três compostos (**Figura 11B**). Em um experimento separado, descobriu-se que as células SUDHL-6 e Toledo são igualmente sensíveis à indução de apoptose através de 72 horas de tratamento com 1μM PMA. Esses dados demonstraram os requisito específico de Syk na sobrevivência de certas linhas de células NHL.

Exemplo 352. Estudos xenográficos e análise de concentração de Tumor e plasma.

A Inibição de Syk Protege Contra a Formação de Tumor em um Modelo de Camundongo Xenográfico. Os camundonogos foram recebidos (companhia) e aclimatados *in-house* pelo menos três dias antes do uso. Células Ramos (3x106) foram injetadas subcutaneamente na área do flanco traseiro de camundongos conscientes usando uma agulha de calibre 27 em um volume de injeção de menos de 0,5 ml. Em seguida à injeção, os camundongos foram randomizados em grupos de tratamento (n = 15) e dosados duas vezes diariamente por sonda oral com veículo ou 10, 15, ou 20mg/kg do inibidor. Pesos corporais foram obtidos pelo menos uma vez por semana e medidas de tumores por compasso calibrador foram determinadas duas vezes por semana começando quando tumores palpáveis foram formados até o fim do estudo. O volume do tumor foi avaliado por medida de calibrador usando uma fórmula [comprimento máximo x largura x altura x

π/6]. Duas vezes diariamente a dosagem de veículo ou o inibidor continuaram até o veículo ou qualquer grupo de tratamento exibiu tumores que excederam 1,5 gramas em tamanho. Na hora de terminar (5 semanas depois da inoculação de Ramos) os camundongos foram anestesiados com um coquetel de cetamina. Uma amostra de sangue foi obtida por CBC e determinação da concentração de plasma através de punção cardíaca e os camundongos foram eutanaziados através de deslocação cervical. Os tumores foram depois excisados e pesados. Uma metade do tumor foi congelada repentinamente em nitrogênio líquido para determinação da concentração do inibidor no tecido do tumor e a outra metade foi colocada em 10% de formalina tamponada para investigação histológica.

O efeito da formação do tumor Ramos em um modelo de camundongo de enxerto foi avaliado. Os camundongos foram medicados duas vezes diariamente com 10, 15, ou 20mg/kg de P505-15 ou veículo de controle começando no dia da inoculação da célula do tumor. As medidas do compasso de caliber foram iniciadas quando os tumores começaram a se formar, aproximadamente três semanas após a inoculação do tumor, e repetidas a cada terceiro dia até o término do estudo. O estudo foi terminado quando os pesos dos tumores começaram a atingir aproximadamente 1,5 mg, tempo em que os tumores foram excisados e pesados. Amostras de tumor e plasma foram submetidas a análise farmacocinética.

Cada amostra de tumor foi homogeinizada em 3 ml de solução salina por grama de tumor usando Kontes® Microtube Pellet Pestle® Rods e Motor (Kimble Chase, Vineland, NJ). Amostras de plasma e tumor foram analisadas por concentração de **P505-15** usando um espectrômetro de massa em série de cromatografia líquida (LC/MS/MS). Resumindo, amostras de plasma e tumor foram processadas em uma placa de filtro Captiva™ de 96 cavidades (0,2 µm, Varian, Inc., Palo Alto, CA). Aliquotas de plasma e tumor homogenizado foram precipitadas com acetonitrila contendo 200 ng/mL de:



Composto A,

o padrão interno. A mistura foi vortexada e refrigerada a 4°C por 30 minutos para deixar a precipitação completa da proteína. A mistura foi filtrada em uma placa de coleção de 96 cavidades. O filtrado foi injetado em um Sciex API3000 LC/MS/MS equipado com uma fonte de spray de turbo-íon. **P505-15** e **Composto A** foram separados em uma cluna de Phenomenex Luna 5µ HILIC (4,6 x 100 mm, 5mm; Phenomenex, Torrance, CA). Uma mistura de gradiente de fase móvel de 10% de fase móvel A (0,1% de ácido fórmicoem água) e 90% de fase móvel B (0,1% de ácido fórmico em 90% de acetonitrila, 10% de água) para 65% de fase móvel B fi programada durante 1,1 minutos seguida por um gradiente de fase móvel B de 65% a 90% durante 0,01 minutos. como áreas de pico do produto de íon de m/z 394/360 de **P505-15** foram medidas contra aqulas do produto de íon de m/z 357/295 do **Composto A** (padrão interno) em modo de íon positivo. A proporção analítica foi de 2 a 5000 ng/ml.

A análise farmacocinética revelada em estado firme, concentrações de tumor de **P505-15** seguindo os perfis de tempo de concentração vistos com o plasma nos grupos de dose 10, 15, e 20 mg/kg. Aumentos não lineares em Cmax, AUC (0-8), e Cmin de tumor foram observados à medida que a dose era aumentada, mas um aumento proporcional de dose no plasma Cmin foi observado. Meio Cmax e AUC (0-8) no plasma foi de pelo menos 2- vezes pior do que aquele no tumor para todas como doses examinadas; entretanto, concentrações de meio nadir (Cmin) foram mais altas em tumos do que em plasma (**Tabela 11A**), indicando acumulação de **P505-15** no compartimento do tumor.

Tabela 11A

Determinada from plasma

Regimem de Dosagem	Tmax (hr)	Cmin (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC (0-8) (ng*hr/mL)
10 mg/kg BID	1,50	17,6	179	738
15 mg/kg BID	1,50	26,6	343	1671
20 mg/kg BID	4,00	39,5	570	3191

Determinada from tumor

Regime de Dosagem	Tmax (hr)	Cmin (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC (0-8) (ng*h/mL)
10 mg/kg BID	8,00	24,5	55,2	353
15 mg/kg BID*	4,00	67,8	163	475
20 mg/kg BID	4,00	125	252	1453

Tabela 11B

Regime de Dosagem	proporção tumor/plasma		
	Baseada em AUC	Baseada em Cmax	Baseada em Cmin
10 mg/kg BID	0,478	0,308	1,39
15 mg/kg BID*	0,284	0,475	2,55
20 mg/kg BID	0,455	0,442	3,15

Observação: Amostras de Nadir (0), 1,5, 4, e 8 horas foram tiradas no dia da colheita em seguida à dose de AM. A segunda dose não foi administrada no dia da colheita; dessa maneira, os valores farmacocinéticos acima foram determinados depois da uma dose de AM única de estado firme.

*Somente uma amostra de tumor foi disponível para o ponto de tempo de 8 horas e pode ter sido um ponto solto (concentrações do tumor em 8 horas - 608ng/ml); dessa maneira, os parâmetros farmacocinéticos foram determinados entre 0 a 4 horas para 15mg/kg BID P505-15 do grupo de dose. Como resultado, AUC (0-8) e proporção de tumor/ plasma baseada em AUC tumor/plamsa para este grupo de dose pode ser menosprezada.

A diferença entre Cmin de plasma e tumor é mais proeminente

quando a dose é aumentada, conforme indicado pelo aumento nas proporções de tumor/plasma determinadas a partir de Cmin (**Tabela 11B**). As proporções de tumor/plasma determinadas a partir de Cmax e AUC (0-8) foram similares em todos os vários grupos de dose. As concentrações de tumor foram sustentadas acima de 60, 170 e 640nM durante o intervalo inteiro das dosagens em estado firme para **P505-15** em 10, 15 e 20 mg/kg, respectivamente.

Camundongos dosados com três concentrações de **P505-15** foram protegidos in vivo contra o crescimento de tumor Ramos. Esta foi a primeira evidência das medidas de compasso calibrador (dados não mostrados), que revelou uma proporção reduzida de crescimento de tumor na presença do inibidor de Syk. Mediante a conclusão do estudo, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores excisados e pesados. Consistente com como medidas de compasso calibrador, uma redução estatisticamente significativa na média de peso do tumor foi alcançada em todos os grupos de dosagem, em relação ao controle do veículo.

O inibidor específico de Syk **P505-15** foi também testado pela atividade em modelo de enxerto de camundongo em um tumor Ramos. Em todas como concentrações testadas, reduções estatisticamente significativas no crescimento do tumor foram observadas em camundongos BID dosados com **P505-15**. A concentração mais baixa testada foi 10mg/kg, alcançando concentrações de tumor variando de 64 a 140nM durante o decorrer do dia. A supressão do crescimento do tumor nessas concentrações *in vivo* é consistente com como concentrações de <125nM descobertas para suprimir fluxo de Ca2+ induzido por BCR- e sinalização de BCR distal para pERK Y204 (**Figuras 12**). A inibição farmacológica seletiva de Syk resulta em efeitos sobre como proliferações e sobrevivência de linhas de células NHL. Estes dados sugerem que um direcionamento seletivo de Syk pode similarmente ter benefícios clínicos em uma variedade de distúrbios proliferadores de células B.

Como detalhado aqui no presente, Syk tem sido experimentalmente implicada no desenvolviento, proliferação e sobrevivência de células

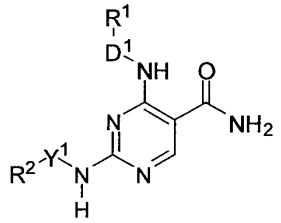
B. Além do maqis, Syk está implicado como um oncogene. A expressão de Syk constitutivamente ativo em células de medulla óssea adotivamente transferidas induz leucemia em camundongos, a superatividade de Syk é associada com uma variedade de linfomas em seres humanos. Devido o papel de Syk na biologia de células B, sua inibição seletiva pode ser suficiente para prover benefício clínico em distúbios proliferativos de células, enquanto reduz como toxicidades que podem surgir devido à supressão de outras quinases **fora de alvo**.

A presente invenção prove um número de modalidades. Está claro que os exemplos podem ser alterados para prover outras modalidades desta invenção. Dessa maneira, ficará evidente que o escopo desta invenção é para ser definido pelas reivindicações em anexo em vez de pelas modalidades específicas que foram representadas a título de exemplo.

Todas as patentes U.S. acima, como publicações de pedidos de patente U.S, pedidos de patentes U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patentes estrangeiras e publicações de não patentes referidos neste relatório descritivo e/ou relacionado na Planilha de Dados de Pedidos, são incorporados aqui no presente por referência em sua inteireza. A partir do precedente será evidente que, embora modalidades específicas da invenção tenham sido descritas aqui no presente para fins de ilustração, várias modificações podem ser feitas sem se desviar do espírito e escopo da invenção. Por conseguinte, a invenção não é limitada exceto como pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula I:



(I)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que:

D^1 é selecionado do grupo consistindo em

(a) C_{3-8}cicloalquila, opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, amino, hidróxi, C_{1-8}alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8}alcoxicarbonilamino, arilC_{1-8}alcoxicarbonilamino, fenila e heterociclilC_{1-8}alquileno;

(b) C_{1-8} alquila; opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: amino, oxo, C_{1-8}alcóxi, C_{2-8}alquilinila, ciano, aminocarbonila, C_{1-8}haloalquila, hidróxi, halogênio, C_{3-8}cicloalquila, e fenila;

(c) C_{1-8} alquilC_{3-8}heterociclila; opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8}alquila, C_{1-8}alquilcarbonila; C_{1-8}alquilsulfonila; aminocarbonila

(d) arila, que é opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8}alquila, C_{2-8}alqunila, C_{2-8}alquilina, C_{1-8}haloalquila, carbóxi, acila, acilamino, ciano, amino, aminocarbonila, aminossulfonila, sulfonila, nitro, hidróxi, C_{1-8}alcóxi, ariloxi, halo, sulfonilamino, C_{3-8}cicloalquila, arila, heterociclila C_{1-8}alquilsulfonila, C_{1-8}alquilcarbonil-heterociclila e heteroarila;

(e) heteroarila, opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8}alquila, C_{1-8}alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8}alcoxicarbonila, amino, C_{1-8} alcoxicarbonilamino, arilC_{1-8}alcoxicarbonilamino, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8}

alquilsulfonila, oxo, halo, fenila e heterociclilC_{1-8}alquileno;

(f) C_{3-8}heterociclila, opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8}alquila, C_{1-8}alcoxicarbonila e oxo;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, amino, aminocarbonila, hidroxila, C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} haloalquila, C_{2-8} alquenila, C_{2-8} alquilinila, oxo, ciano, C_{1-8} alcoxicarbonila, C_{3-8} cicloalquila, arila e heterociclila; e cada heterociclila é opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, halo, oxo, amino, C_{1-8}alcóxi, C_{1-8}alquilcarbonila, arilC_{1-8} alcoxicarbonila, aminocarbonila, arilC_{1-8} alquilenocarbonila e C_{1-8} alquilsulfonila

Y^1 é selecionado do grupo consistindo em

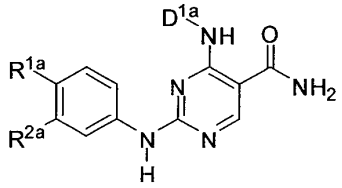
(a) arila; opcionalmente substituída por de 1 a 3 substituintes, R^{4a}, independentemente selecionado do grupo consistindo em C_{1-8}alquila, C_{1-8}alcóxiC_{-8}alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, halogênio, hidróxi, C_{1-8}alcoxi e C_{1-8}alquilsulfonila;

(b) heteroarila, opcionalmente substituída por de 1 a 3 substituintes, R^{4a}, independentemente selecionado do grupo consistindo em C_{1-8}alquila, C_{1-8}alcóxiC_{-8}alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, halogênio, hidróxi, C_{1-8}alcoxi e C_{1-8}alquilsulfonila;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, heterociclilaminossulfonila, heterociclilcarbonila, heterociclilcarbonilC_{1-8}alcóxi, heterociclila C_{1-8}alcóxi, heteroarila, aminossulfonila, C_{1-8}alquissulfinila, C_{1-8}haloalcóxi, C_{1-8}alcoxicarbonilamino, C_{1-8}alcoxiaminocarbonila, aminocarbonilC_{1-8}alquilamino, aminossulfonil-heterociclila e alquilcarbonil-heterociclila;

e em que R^2 é ainda opcionalmente substituído por 1 a 2 substituintes, R^{4c}, independentemente selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8}alcóxi, halo, aminocarbonila, oxo, hidroxila, aminoC_{1-8}alquileno, C_{1-8}alcóxiC_{-8}alquileno, C_{1-8}alquilcarbonila, C_{3-8}cicloalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, C_{1-8}alquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, C_{1-8}alquilsulfonila, C_{3-8}cicloalquilsulfonila, heterociclilsulfonila, C_{3-8}cicloalquila, C_{1-8}alquilcicloalquileno, e heteroarila.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Ie:



(Ie)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável,

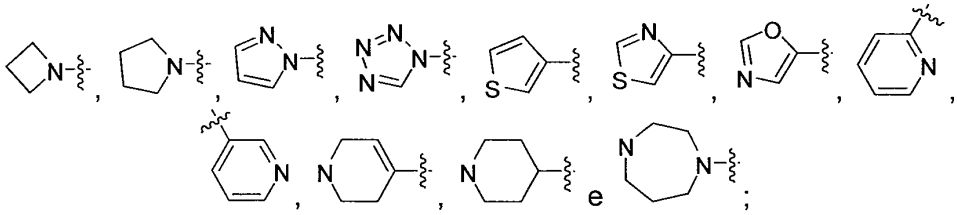
em que:

D^{1a} é C_{3-8}cicloalquila;

R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8}alquila, C_{1-8}alquilaminocarbonila, C_{1-8}alquilcarbonilamino, aminocarbonila, carbonilamino, C_{3-8}cicloalquilcarbonilamino, C_{3-8}cicloalquilaminocarbonila, heteroarila, heterociclila, hidróxiC_{-8}alquilenoaminocarbonila;

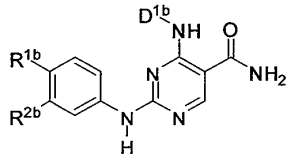
R^{2a} é selecionado do grupo consistindo em H, hidróxi, halo, C_{1-8}alquilsulfonila e heteroarila; ou é combinado com R^{1a} e os átomos aos quais eles são acoplados para formar uma porção heterocíclica selecionado do grupo consistindo em *-NH-CH=CH- e *-N=CH-CH=N-, em que * indica o acoplamento de R^2; e ao menos um de R^{1a} e R^{2a} não é H;

cada heterarila ou heterociclila é independentemente selecionada do grupo consistindo em:



cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8}alquila, hidróxiC_{-8}alquileno, C_{1-8}alcóxiC_{-8}alquileno, amino, aminocarbonila, C_{1-8}alquilaminocarbonila, C_{1-8}alquilcarbonila, carbóxi, hidróxi, halo e C_{1-8}alquilsulfonila;

ou fórmula If:



(If)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável,

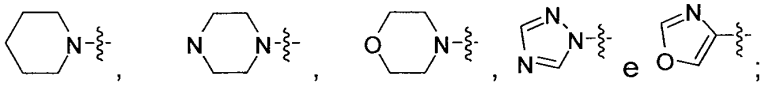
em que:

D^{1b} é C_{3-8}cicloalquila;

R^{1b} é selecionado do grupo consistindo em heteroarila, heterociclila, heterociclilcarbonila e heterociclilsulfonila;

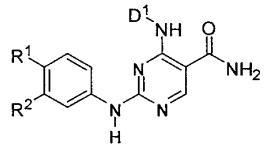
R^{2b} é selecionado do grupo consistindo em H ou halo;

cada heterarila ou heterociclila é independentemente selecionado do grupo consistindo em:



cada um dos quais é substituído por 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidroxila, hidróxiC_{-8}alquileno, C_{1-8}alcóxiC_{-8}alquileno, C_{1-8}alquilcarbonila, C_{1-8}alquilaminocarbonila, carbóxi e C_{1-8}alquilsulfonilamino; e a linha ondulada indica o ponto de acoplamento para o resto da molécula;

ou fórmula Ih:



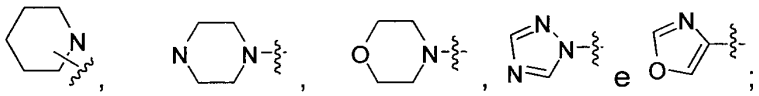
(Ih)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável,

em que:

D^1 é C_{3-8}cicloalquila;

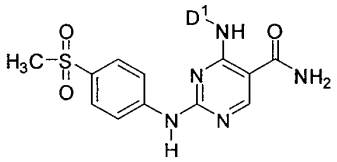
R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, amino, C_{1-8}alcoxicarbonilamino, C_{1-8}alquilcarbonilamino, C_{1-8}alcóxi, aminocarbonila, heteroarila, heterociclila, C_{1-8}alquiltio, C_{1-8}alquilsulfonila e heterociclilC_{1-8}alquileno; em que cada heteroarila ou heterociclila são independentemente selecionados do grupo consistindo em:



cada dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-8}alquila, -$CONH_2$, hidróxi, halo, C_{1-8}alquilsulfonila e heteroarila; e

R^2 é selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8}alquila, halo, C_{1-8}alcóxi e heteroarila; ou é combinado com R^1 e os átomos aos quais eles são acoplados para formar uma porção heterocíclica selecionada do grupo consistindo em -NH-N=CH-*, -CH=N-NH-*, -O-CH_2-CH_2-O-*; -NH-CH=CH-*, -N=CH-CH=CH-*, em que * indica o acoplamento de R^2 e a linha ondulada indica o ponto de acoplamento para o resto da molécula.

ou fórmula Ij:

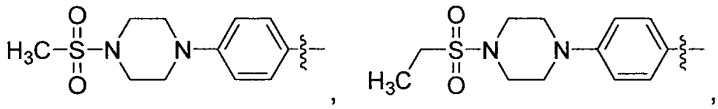


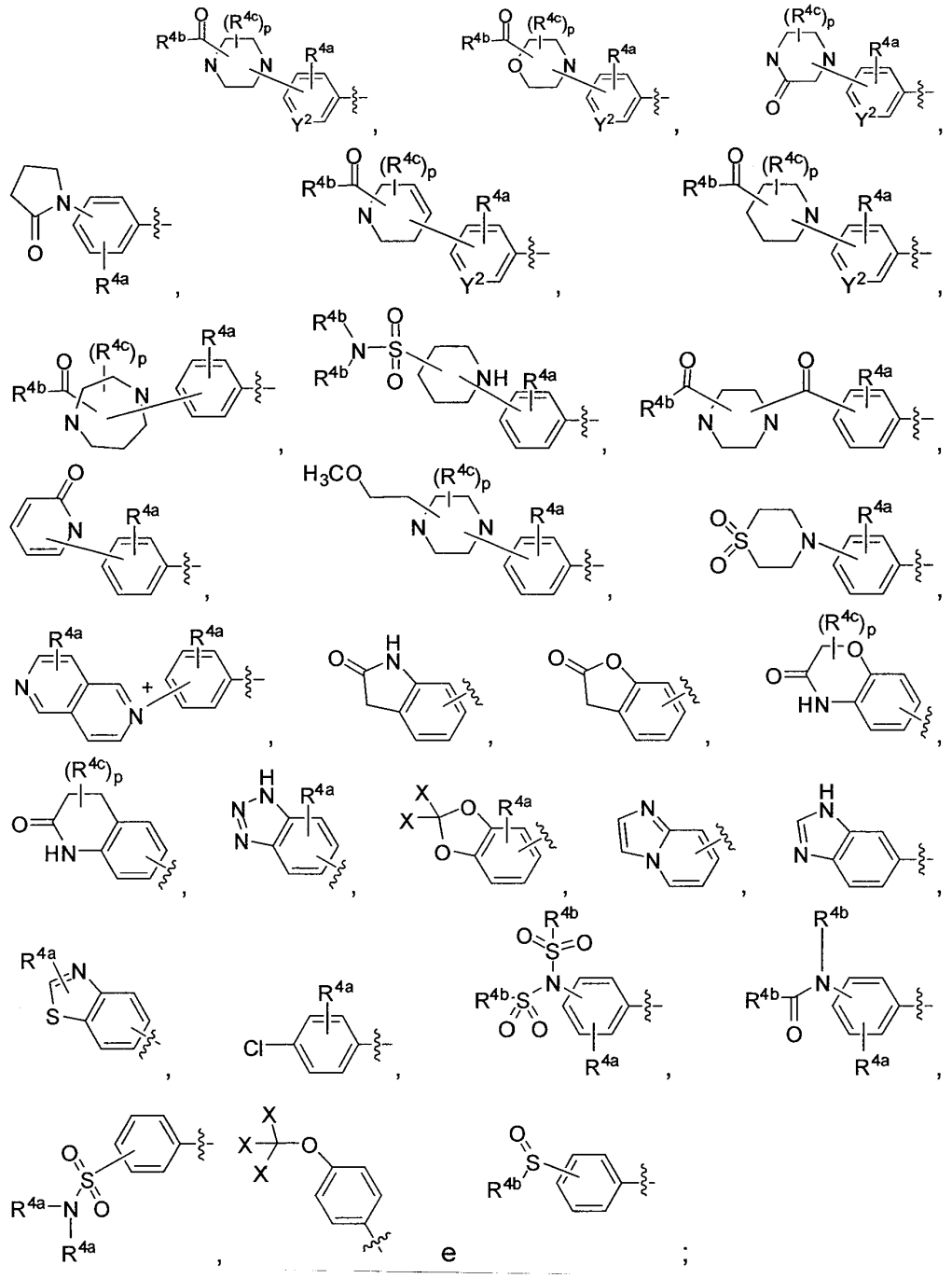
(Ij)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que:

D^1 é C_{3-8}cicloalquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que a porção -Y^1-R^2 é selecionada do grupo consistindo em:





Y^2 é N, CH ou C;

R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H e C_{1-8}alquila;

cada R^{4c} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8}alquila, C_{1-8}alcóxiC_{-8}alquila, aminocarbonil-, hidroxila, oxo, C_{1-8}alcóxi e halo;

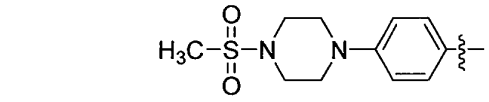
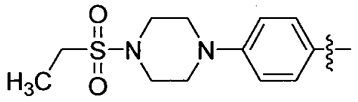
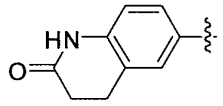
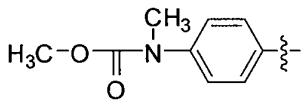
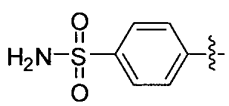
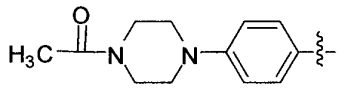
cada R^{4b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_{1-8}alquila, amino, C_{1-8}alcóxi e heterociclila;

X é halo;

o subscrito p é 0, 1, 2 ou 3; e

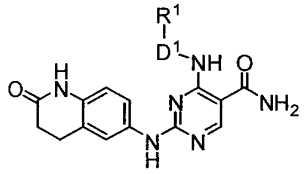
a linha ondulada indica o ponto de acoplamento para o resto da molécula.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que a porção $-Y^1-R^2$ é selecionada do grupo consistindo em:


,

,

,

,

e

;

e a linha ondulada indica o ponto de acoplamento para resto da molécula.

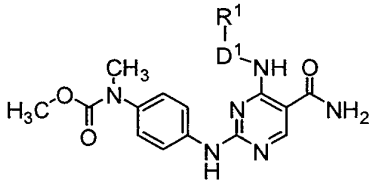
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Ia:



(Ia)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

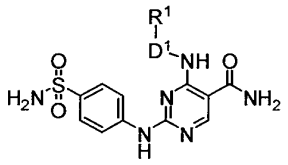
6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Ib:



(Ib)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

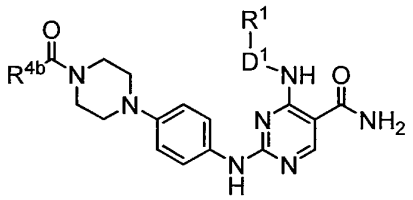
7. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Ic:



(Ic)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

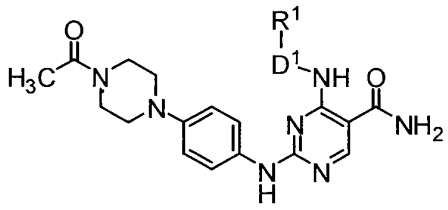
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Id1:



(Id1)

ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Id2:



(Id2)

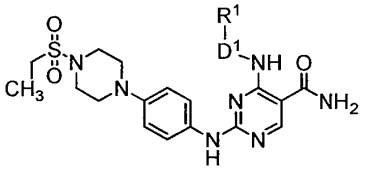
ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente

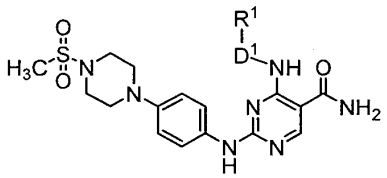
aceitável, caracterizado pelo fato de que D^1 é cicloalquila, opcionalmente substituído por de 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em: C_{1-8} alquila, amino, hidróxi, C_{1-8}alquilcarbonila, aminocarbonila, C_{1-8}alcoxicarbonilamino, arila C_{1-8}alcoxicarbonilamino, fenila e heterociclilC_{1-8}alquileno.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que D^1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e ciclohexila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula:

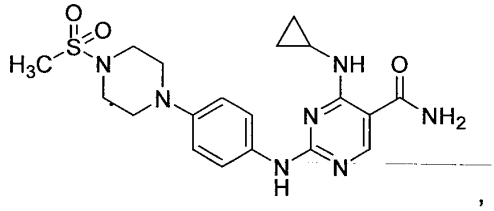


ou

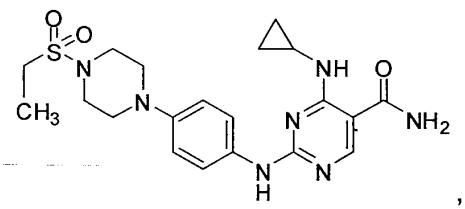


ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

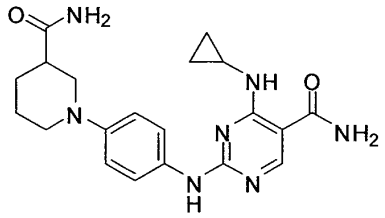
13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:



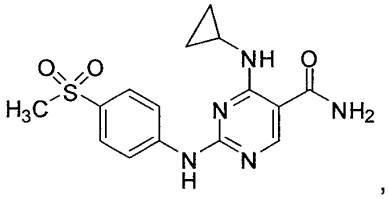
,



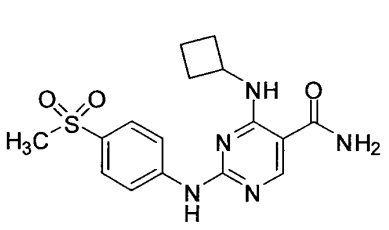
,



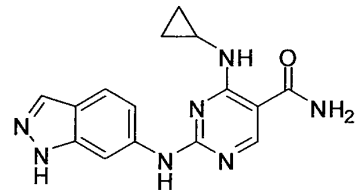
,



,



e



ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

14. 14. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-metóxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(terc-butilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(butilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-metóxietilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-metóxipropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(prop-2-inilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(etilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-feniletilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(benzilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(4-clorobenzilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-

il)fenilamino)-4-(1-feniletilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3,4-diclorobenzilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1R)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2,4-bis(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1H-indazol-6-ilamino)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-clorofenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-clorofenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-(ciclopropanecarbonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(2-metóxiacetil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-acetilpiperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-carbamoilpiperidin-4-il)metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1-carbamo-piperidin-3-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(5-hidroxipentilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-hidroxipropan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(cianometilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-hidroxipropan-2-

ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetil-2-carbamoilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-amino-2-oxoetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-amino-3-oxopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(4-amino-4-oxobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-cianoetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-carbamoilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-morfolinoetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1R,2R)-2-carbamoilciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(-2- *trans*-fenilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(3-hidroxipropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(4-hidroxibutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetil-2-(metilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,3-dihidroxipropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-((1R,3R)-3-carbamoilciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida; metil 4-(4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazina-1-carboxilate; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-

il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metilfenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(4-(2-metóxiacetil)-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-metil 4-(4-(5-carbamoil-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilate; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino) pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(benzo[c]tiadiazol-4-ilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(benzo[c]tiadiazol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida; 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1,2-dimetil-1*H*-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1,2-dimetil-1*H*-indol-4-ilamino)-2-(4-(4-propionilpiperazin-1il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(N-metilmetilsulfonamido)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-metil-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(4-(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-

(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(4-(ciclopropilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-sulfamoilfenilamino)pirimidina-5-carboxamida; metil 4-(5-carbamoil-4-(ciclobutilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato; isopropil 4-(5-carbamoil-4-(ciclobutilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; metil 4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato; isopropil 4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-sulfamoilfenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(1-metilureido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilsulfinil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (ciclopropilamino)-2-(4-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(piperidine-1-carbonil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(morpholine-4-carbonil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-acetamidopiperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-dioxothiomorfolinofenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(2-metóxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(1-metilciclopropil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida;

4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(2-metóxietil)sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-pirimidin-2-ilsulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-thiazol-2-ilsulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(5-metilisoxazol-3-il)sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)sulfamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(1-metilureido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(trifluorometóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-morfolino-2-oxoetóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-morfolinoetóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(isoxazol-3-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(2-metil-2H-indazol-7-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(1-metil-1H-indazol-7-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi) fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(1H-imidazol-1-ilfenilamino)-4-

(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(3,5-dimetilfenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(3-metóxifenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(4-(2-morfolinoetóxi)fenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-(piperidin-1-il)etóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-metóxietóxi)fenilamino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(3-hidroxipropilcarbamoil)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(p-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-carbamoilfenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(N-metilciclopropanecarboxamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(3-cloro-4-(N-metilacetamido)fenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(3-cloro-4-(N-metilacetamido)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-metilciclopropanecarboxamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-

(thiazol-4-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(1H-tetrazol-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(tiofen-2-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-formamido-3-hidroxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piridin-2-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metóximetil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metóximetil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piridin-3-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(etilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-indol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; ácido 1-(4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperidine-4-carboxílico; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(ciclopropilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-hidroxipropilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-

il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(quinoxalin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-carbamoilazetidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(ciclopropil(metil)carbamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(ciclobutil(metil)carbamoil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-4-(ciclopropilamino)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-((2S,4S)-2-carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((2S,4S)-4-hidroxi-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-acetamidofenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-metóxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(N-metilpropionamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-metilpropionamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(N-metilacetamido)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; isopropil 4-(5-carbamoil-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil(metil)carbamato; 4-(ciclopropilamino)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)pirimidina-5-

carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(metilthio)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-indol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(quinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(3-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(3-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-

(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-((2S,4R)-2-carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-((2S,4R)-2-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(metilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(etilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(prop-2-ynilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopropilmetilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(3-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(4-(3-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-carbamoilpiperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-metóxifenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-carbamoilfenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(terc-butilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(2-metóxietilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-

il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(ciclopentilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-etóxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-fenóxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(trifluorometóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(piridin-3-ilóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-cianoetilsulfonil)fenilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-isofenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(4-(thiazol-4-ilmetilsulfonil)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(benzilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(isopropilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)-4-(2,3,6-trifluorobenzilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-4-(2-metóxietilamino)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(1,2-dimetil-1H-indol-4-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(4-cloronaphthalen-1-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(3-metilcinnolin-5-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(benzo[d]thiazol-7-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(naphthalen-1-ilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidina-5-carboxamida; 4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(benzilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-

(ciclobutilamino)-2-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(2-metilbenzo[d]thiazol-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopropilamino)-2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(7-cloro-1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(3-cloro-1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-indazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclobutilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida; e 4-(ciclobutilamino)-2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

15. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, em combinação com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é na prepara-

ção de um medicamento para inibição de Syk, JAK quinase ou um sinal de via de transdução mediada ao menos em parte por atividade de Syk ou JAK.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratar uma condição ou distúrbio ao menos em parte pela atividade de syk.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a condição ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em doença cardiovascular, doença inflamatória, doença autoimune e distúrbio proliferativo de células.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a dita doença cardiovascular é selecionada do grupo consistindo em restenose, trombose, púrpura trombocitopênica imune, trombocitopenia induzida por heparina, cardiomiopatia dilatada, doença da célula falsiforme, aterosclerose, infarto do miocardio, inflamação vascular, angina instável e síndrome coronariana aguda; a dita doença inflamatória é selecionada do grupo consistindo em alergia, asma, artrite reumatoide, doenças mediadas pela Célua B tais como Linfoma de Não Hodgkin, síndrome antifosfo lipídeo, lupus, psoríase, esclerose múltipla, doença renal em estado terminal e doença de Crohn's; a dita doença autoimune é selecionada do grupo consistindo em anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica imune, esclerose múltipla, psoríase e síndrome de Sjogren; e o dito distúrbio proliferativo de células é leucemia, um linfoma, distúrbios mieloproliferativos, malignidades hematológicas, e mielofibrose idiopática crônica.

20. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição como definida na reivindicação 15, embalagem, e instruções para o uso.

Fig. 1

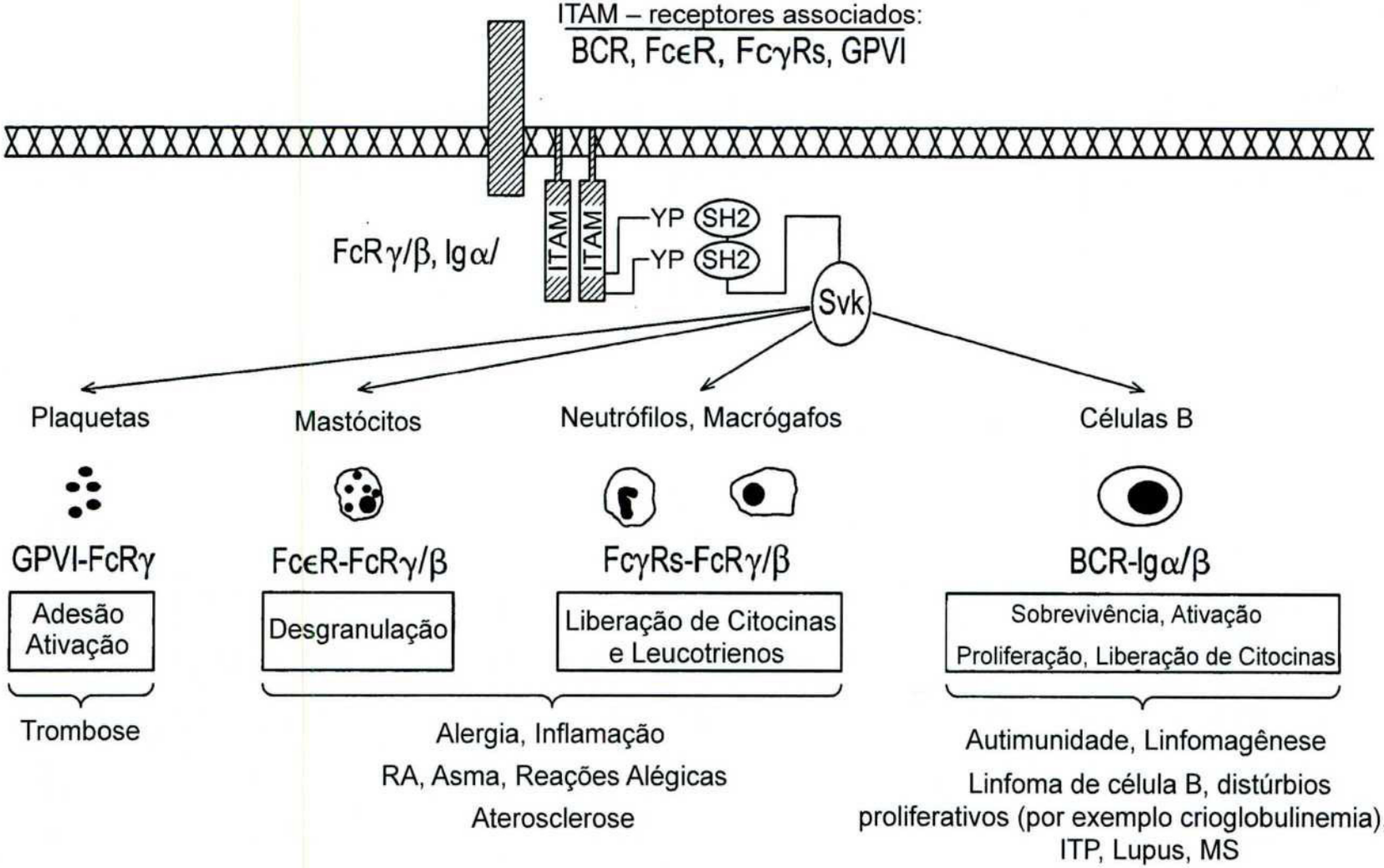

ITAM – receptores associados:
BCR, FcεR, FcγRs, GPVI
FcRγ/β, Igα/
ITAM
ITAM
YP
SH2
YP
SH2
Svk
Plaquetas
Mastócitos
Neutrófilos, Macrógafos
Células B
GPVI-FcRγ
FcεR-FcRγ/β
FcγRs-FcRγ/β
BCR-Igα/β
Adesão
Ativação
Desgranulação
Liberação de Citocinas
e Leucotrienos
Sobrevivência, Ativação
Proliferação, Liberação de Citocinas
Trombose
Alergia, Inflamação
RA, Asma, Reações Alégicas
Aterosclerose
Autimunidade, Linfomagênese
Linfoma de célula B, distúrbios
proliferativos (por exemplo crioglobulinemia), RA,
ITP, Lupus, MS

Fig. 2 (Folha 1)

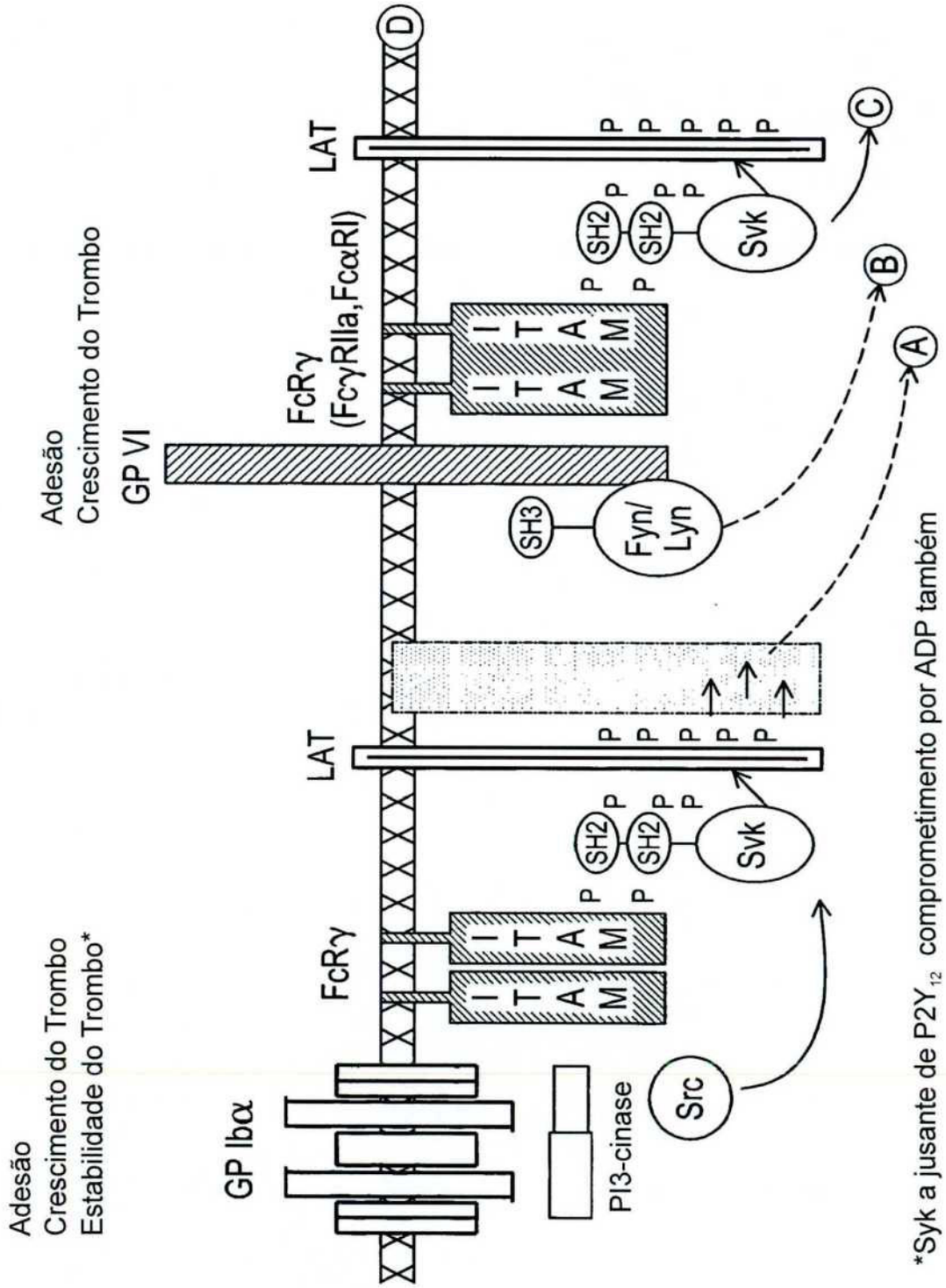
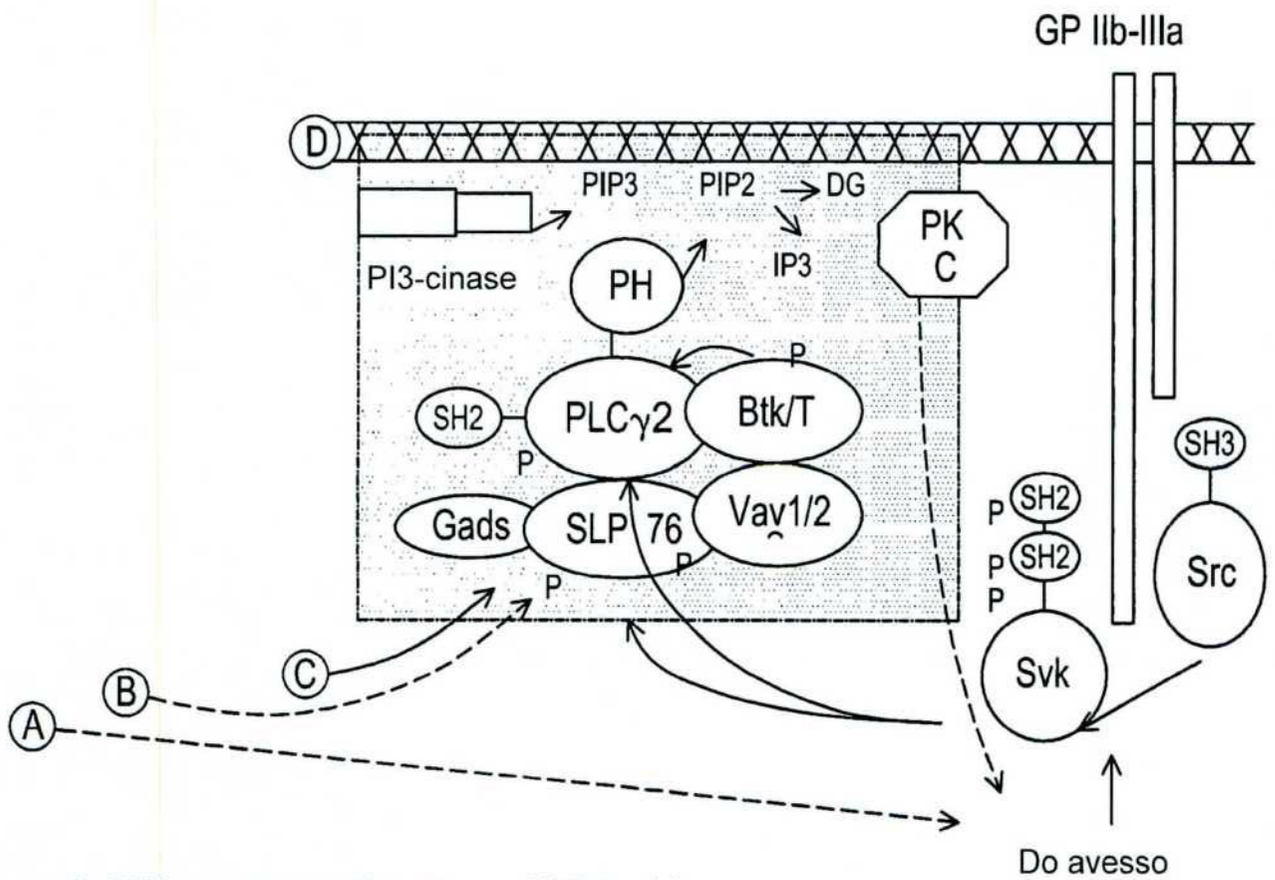

Adesão
Crescimento do Trombo
Estabilidade do Trombo*
GP Ibα
FcRγ
LAT
GP VI
Adesão
Crescimento do Trombo
FcRγ
(FcγRIIa,FcαRI)
LAT
PI3-cinase
Src
Syk
SH2
SH3
Fyn/
Lyn
ITAM
A
B
C
D
P
*Syk a jusante de P2Y12 comprometimento por ADP também

Fig. 2 *(Folha 2)*



*Syk a jusante de $P2Y_{12}$ comprometimento por ADP também

Fig. 3

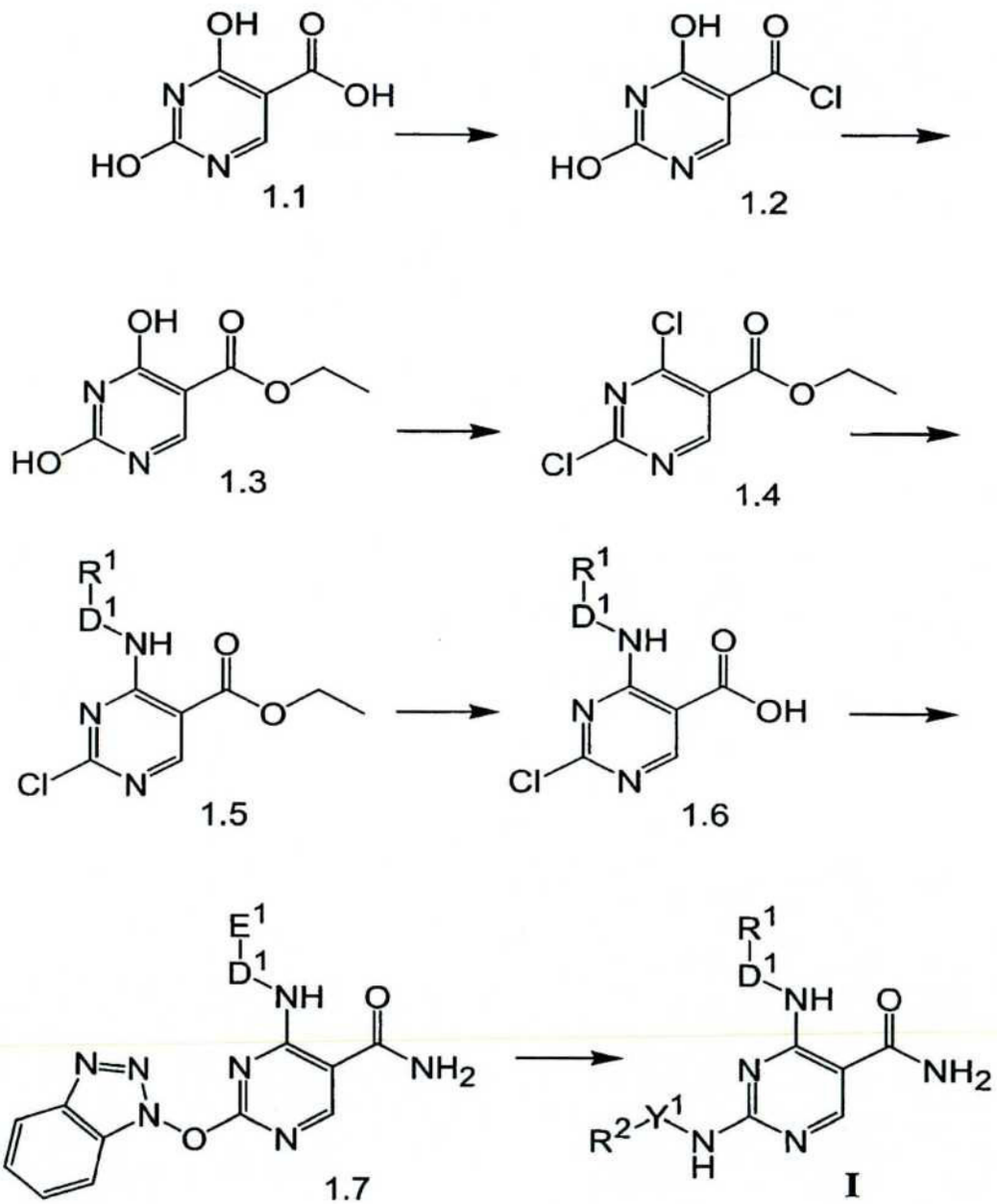

OH
O
N
OH
HO
N
1.1
OH
O
N
Cl
HO
N
1.2
OH
O
N
O
HO
N
1.3
Cl
O
N
O
Cl
N
1.4
R1
D1
NH
O
N
O
Cl
N
1.5
R1
D1
NH
O
N
OH
Cl
N
1.6
E1
D1
NH
O
N=N
N
NH2
N
O
N
1.7
R1
D1
NH
O
N
NH2
R2
Y1
N
H
N
I

Fig. 4 *(Folha 1)*

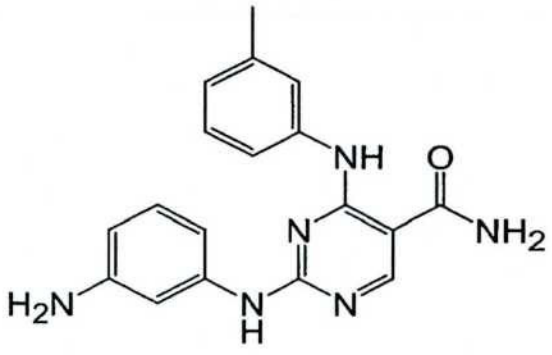
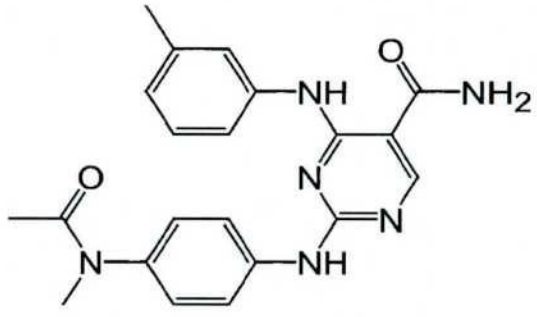
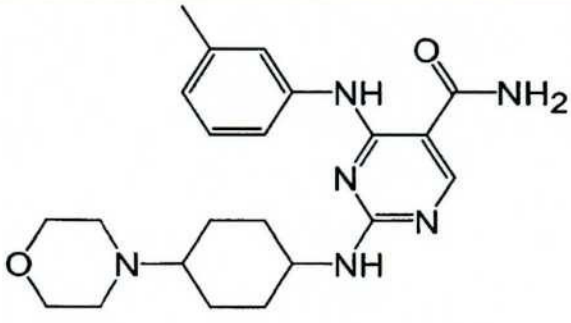
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
400		334.38	335.2	+++
401		390.45	390.1	++
402		404.47	404.1	++

Fig. 4 (Folha 2)

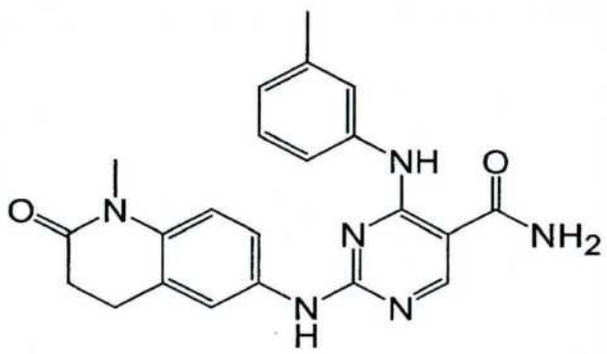
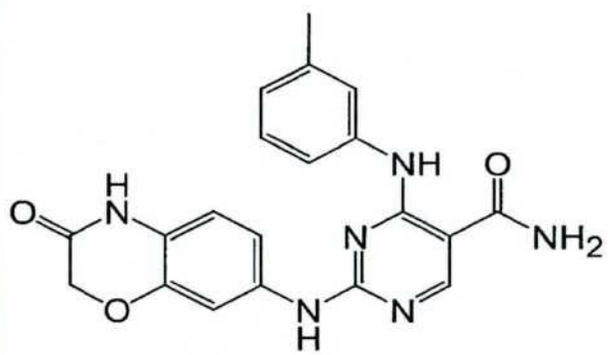
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
403		402.46	403.3 (M+1)	++
404		390.4	391.0 (M+1)	++
405		402.38	403.0 (M+1)	++

Fig. 4 *(Folha 3)*

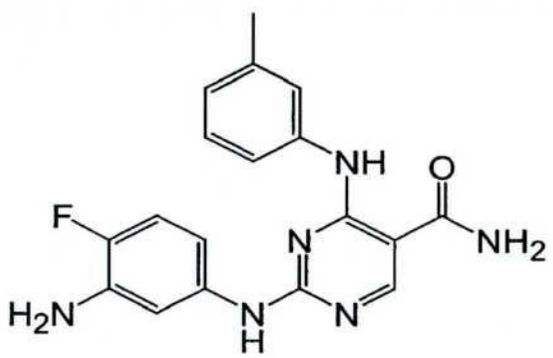
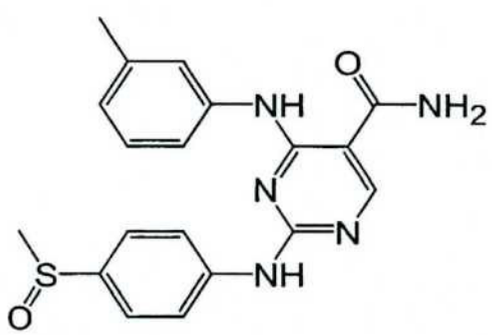
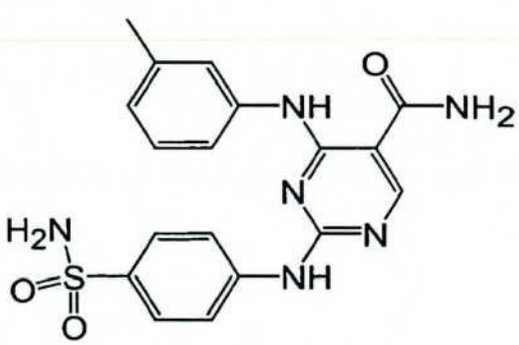
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
406		352.37	353.2 (M+1)	++
407		381.46	382.1	++
408		398.45	399.1	++

Fig. 4 (Folha 4)

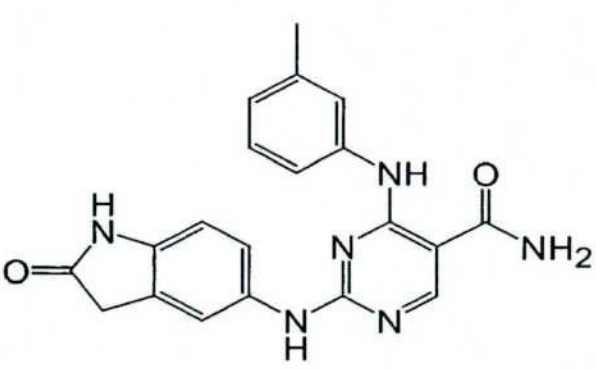
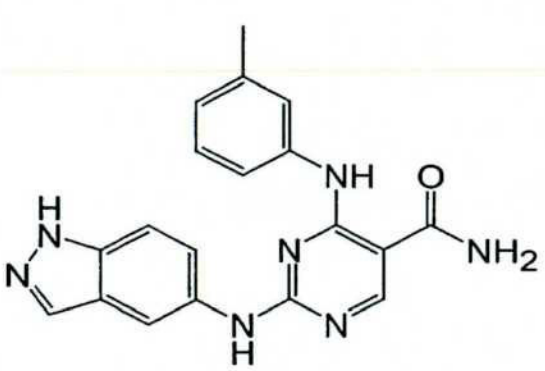
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
409		368.83	369.2 (M+1)	++
410		374.4	375.2 (M+1)	+++
411		359.39	360.1 (M+1)	++

Fig. 4 (Folha 5)

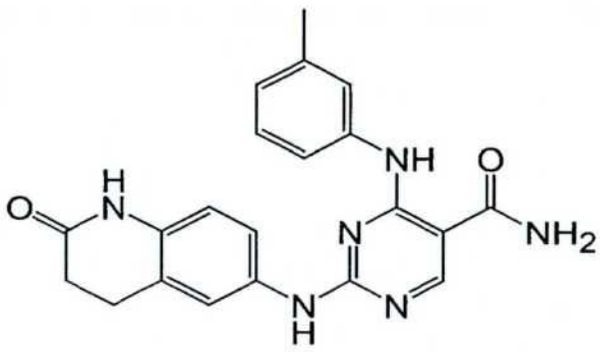
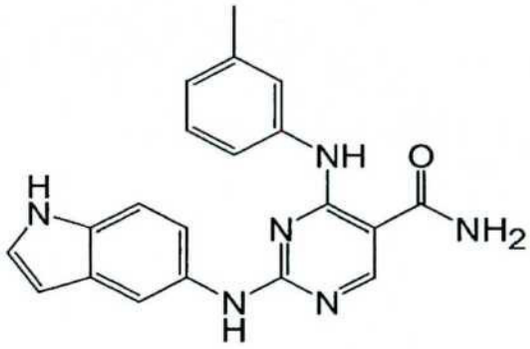
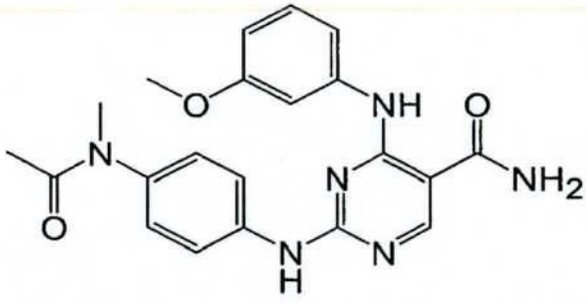
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
412		388.43	389.1 (M+1)	++
413		358.41	359.1 (M+1)	++
414		406.45	407.3	++

Fig. 4 *(Folha 6)*

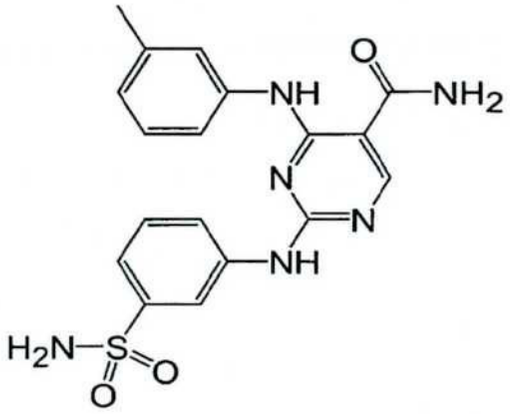
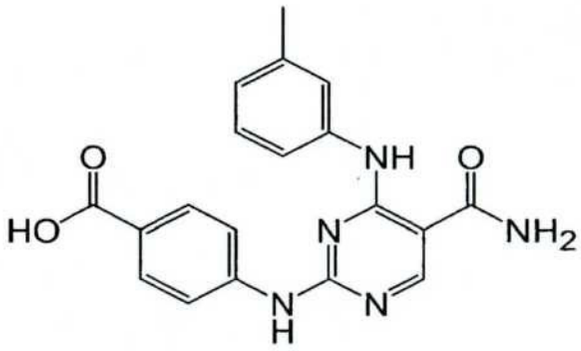
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
415		398.45	399.1	++
416		363.38	364.2 (M+1)	++
417		335.37	334.0 (M-1)	++

Fig. 4 *(Folha 7)*

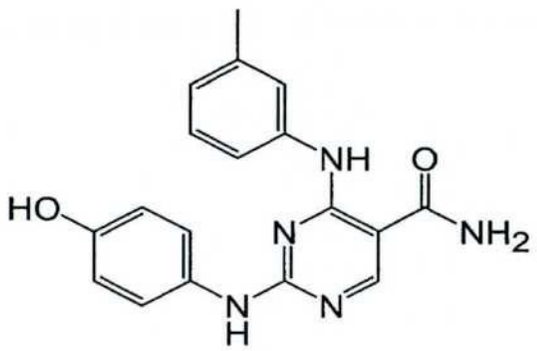
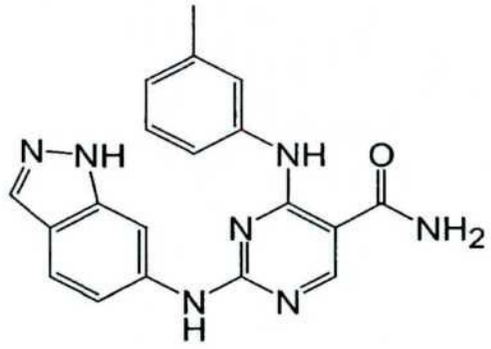
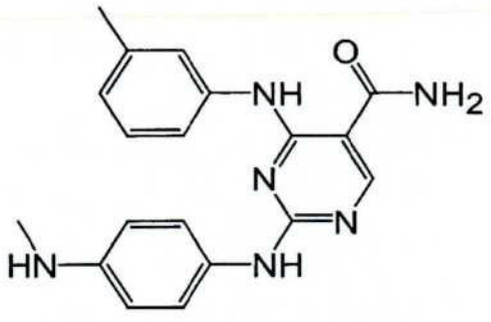
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
418		335.37	336.0 (M+1)	++
419		359.39	360.0 (M+1)	++
420		348.41	349	++

Fig. 4 *(Folha 8)*

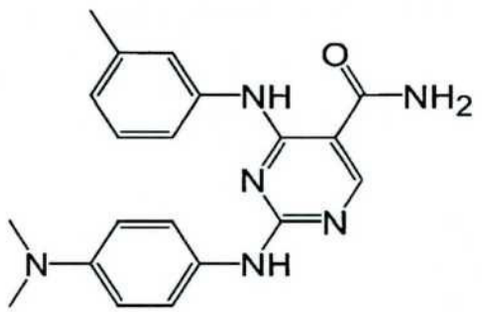
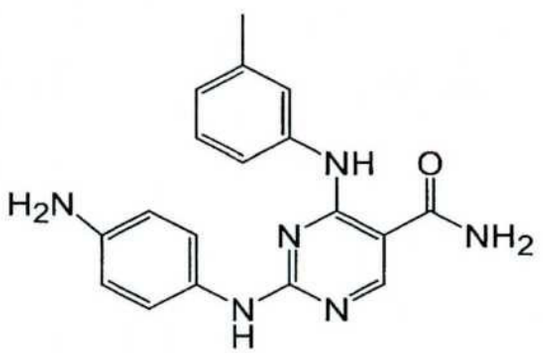
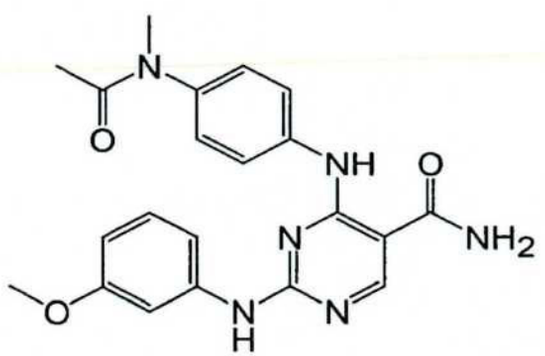
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
421		362.44	363	++
422		334.38	335.0 (M+1)	++
423		406.45	407	++

Fig. 4 (Folha 9)

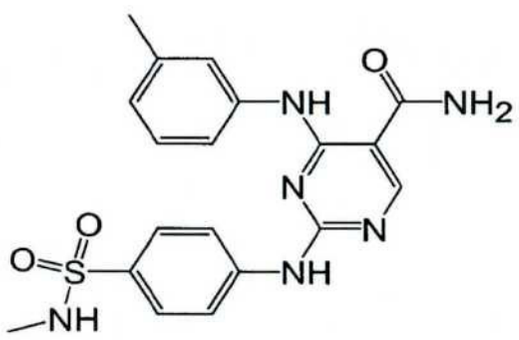
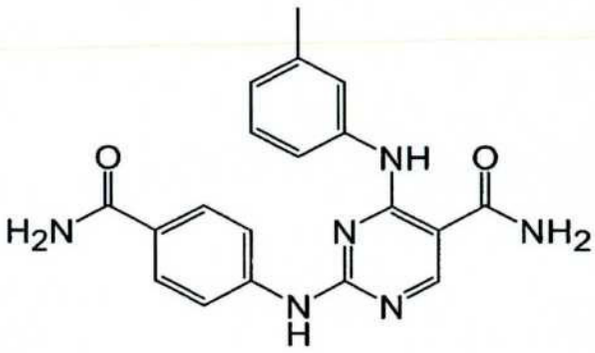
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
424		349.39	350	++
425		412.47	413	++
426		362.39	363.0 (M+1)	++

Fig. 4 (Folha 10)

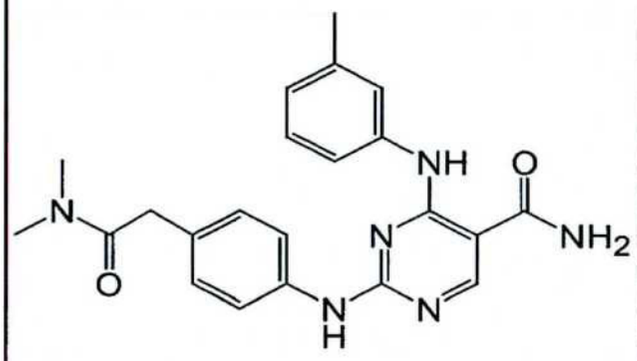
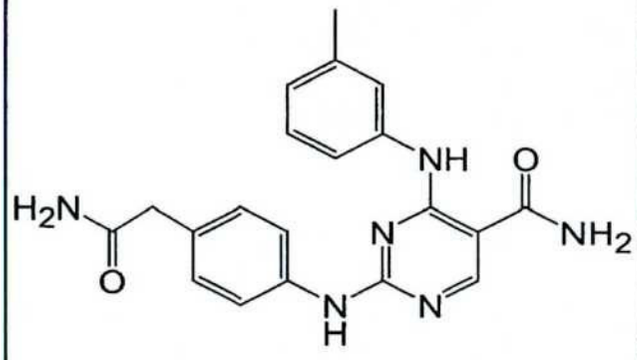
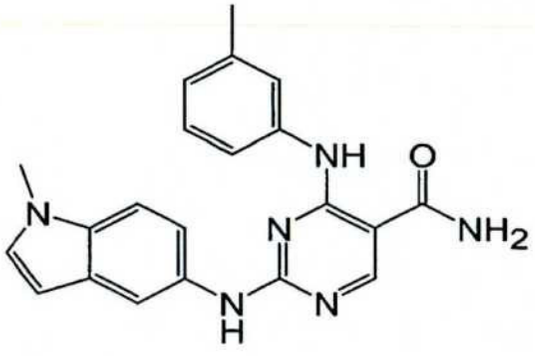
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
427		404.47	405.0 (M+1)	++
428		376.42	377.0 (M+1)	++
429		372.4	373.0 (M+1)	++

Fig. 4 (Folha 11)

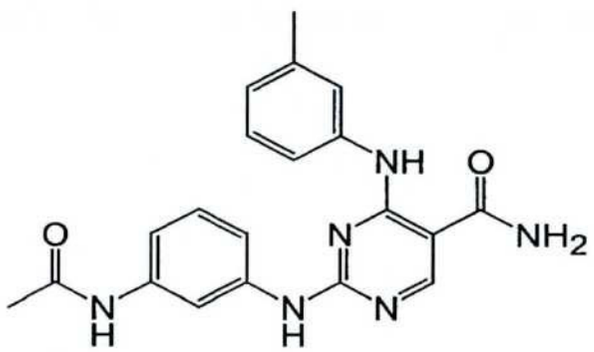
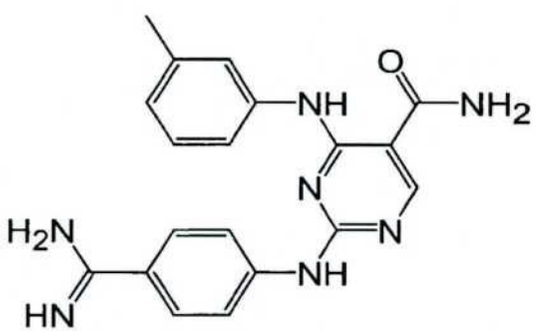
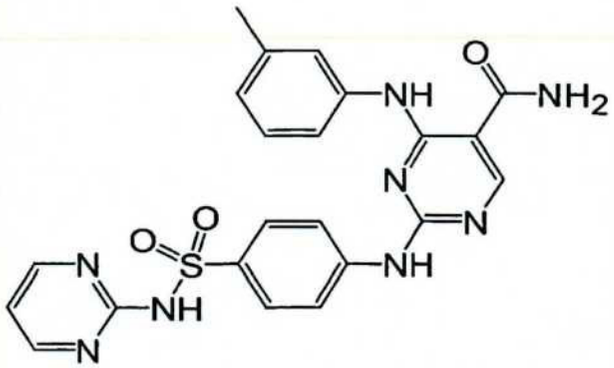
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
430		376.42	377.0 (M+1)	++
431		361.41	362	++
432		476.52	477	++

Fig. 4 *(Folha 12)*

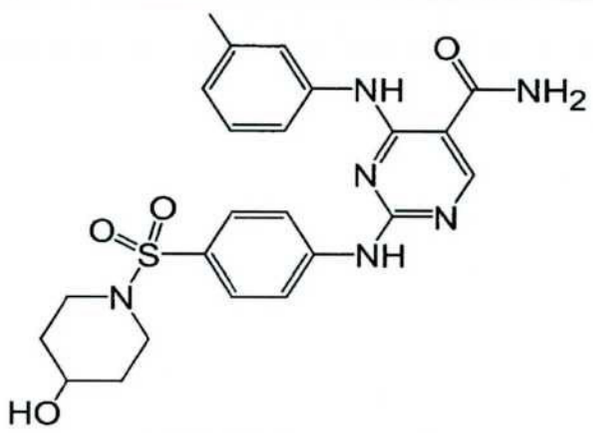
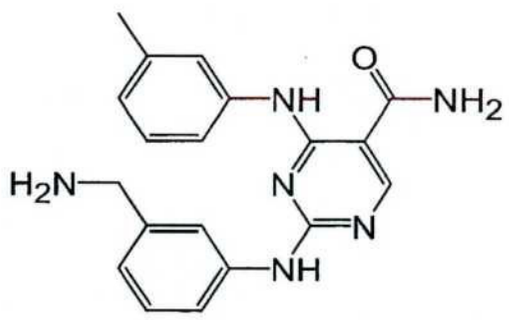
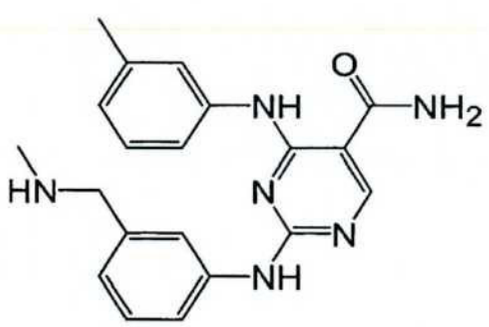
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
433		482.56	483	++
434		348.41	349	++
435		362.44	363	++

Fig. 4 *(Folha 13)*

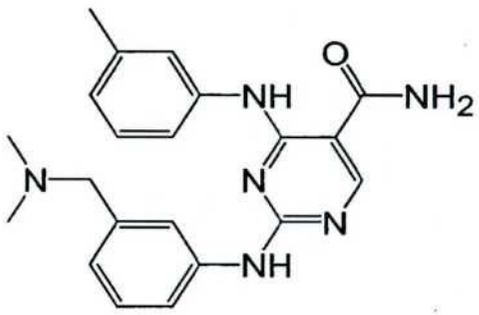
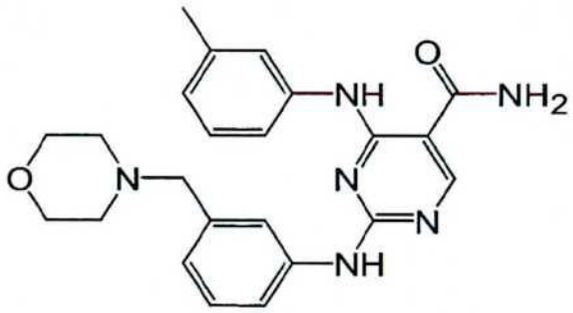
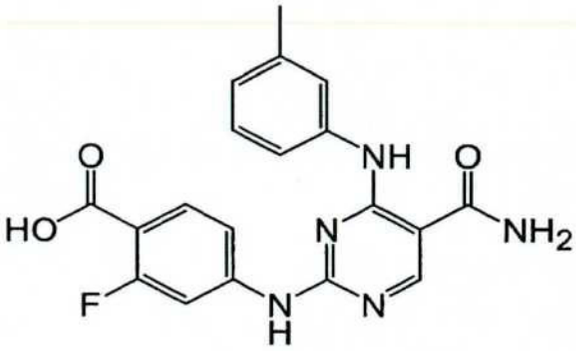
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
436		376.46	377	++
437		418.5	419	++
438		381.37	382.1 (M+1)	++

Fig. 4 *(Folha 14)*

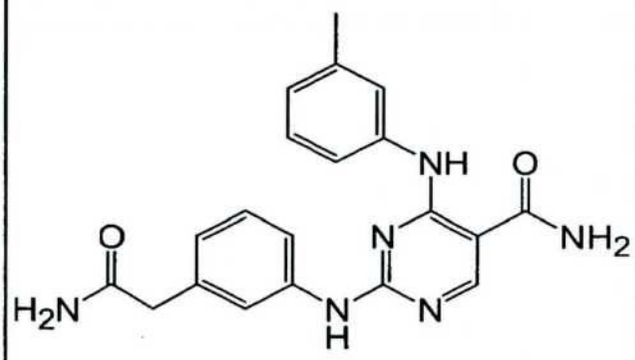
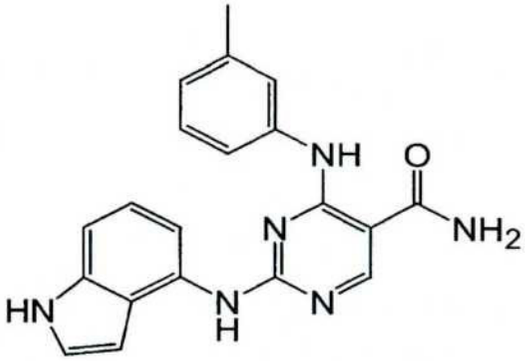
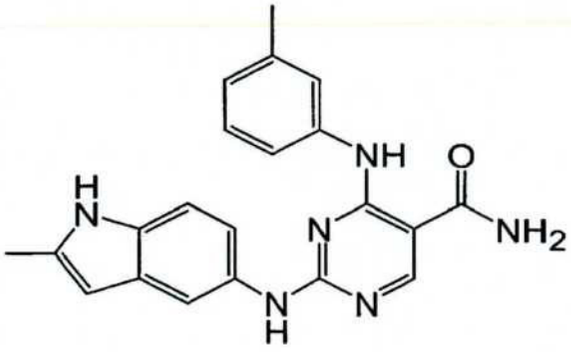
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
439		376.42	377.1 (M+1)	++
440		358.41	359.0 (M+1)	++
441		372.43	373.0 (M+1)	++

Fig. 4 *(Folha 15)*

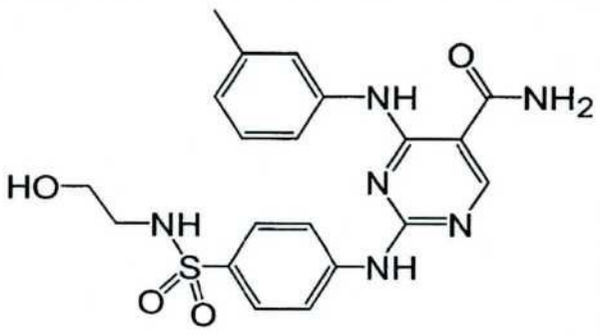
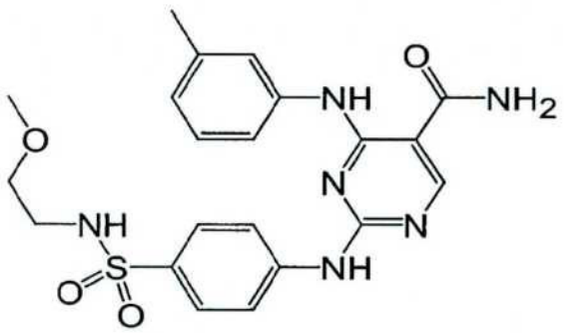
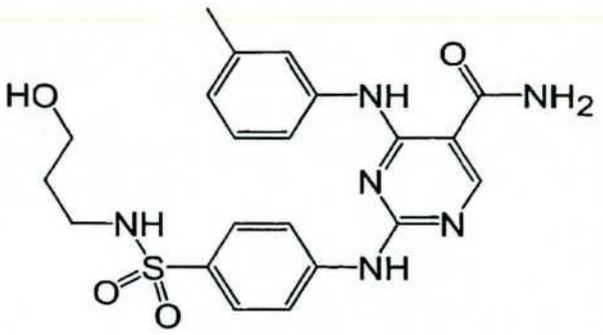
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
442		442.5	443	++
443		456.53	457	++
444		456.53	457	++

Fig. 4 (Folha 16)

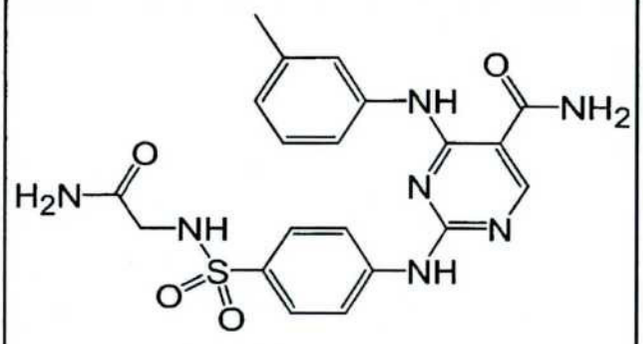
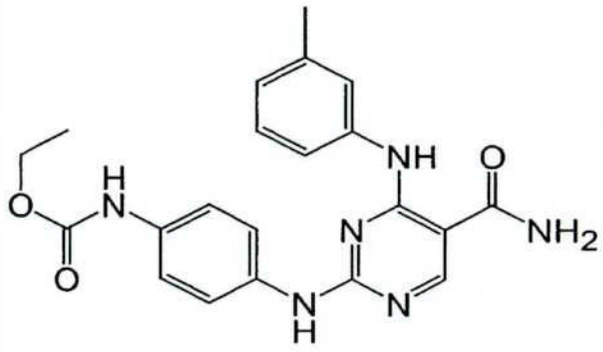
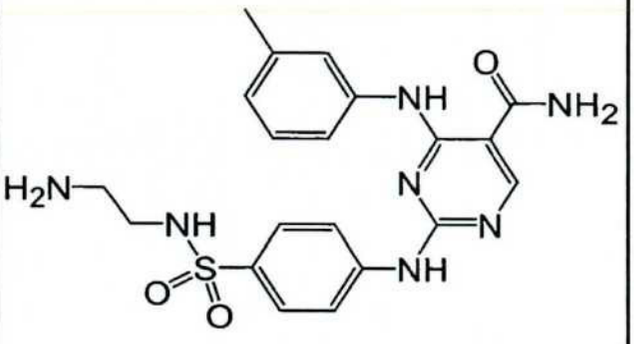
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
445		455.5	456	++
446		422.45	423.0 (M+1)	++
447		441.51	442.1	++

Fig. 4 (Folha 17)

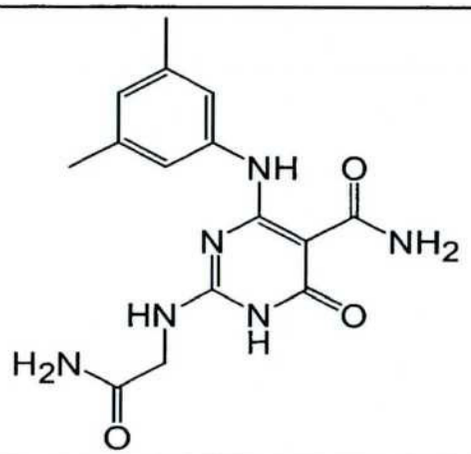
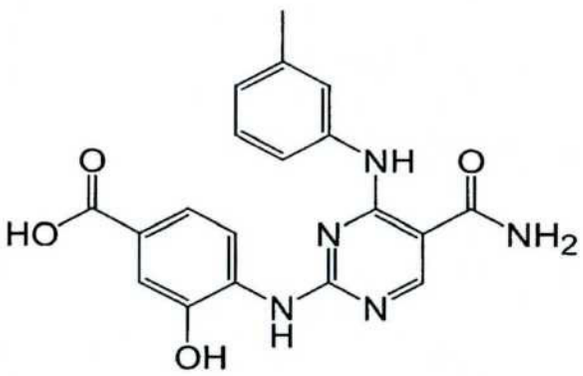
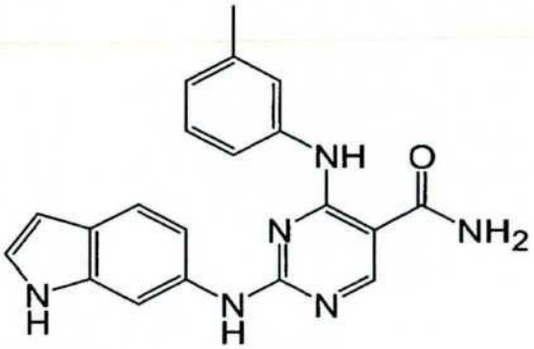
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
448				+++
449		379.38	380.0 (M+1)	++
450		358.41	359.0 (M+1)	++

Fig. 4 (Folha 18)

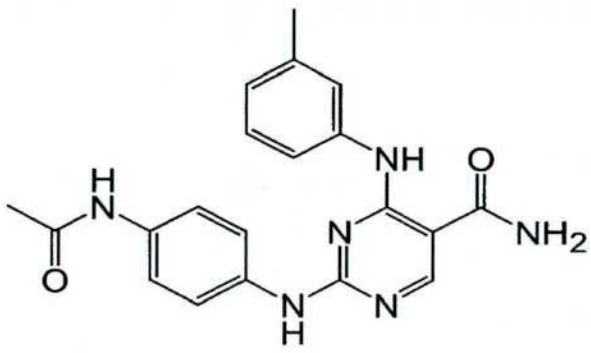
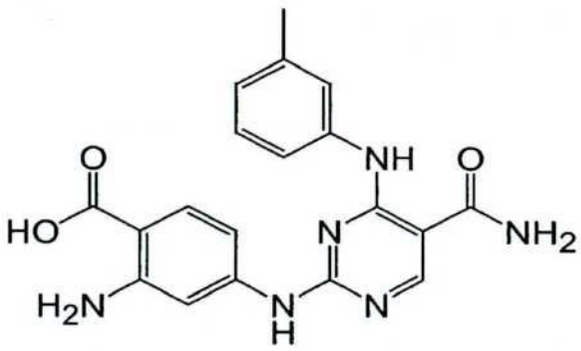
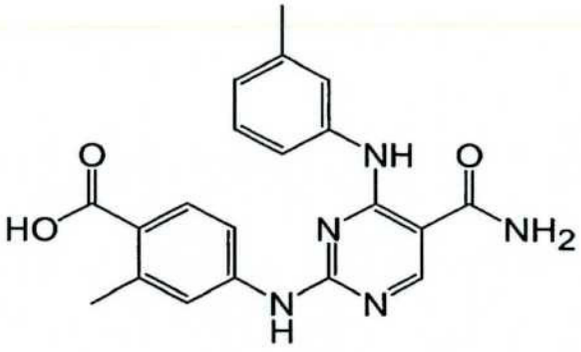
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
451		376.42	377.0 (M+1)	++
452		378.39	379.0 (M+1)	+++
453		377.4	378.2 (M+1)	++

Fig. 4 *(Folha 19)*

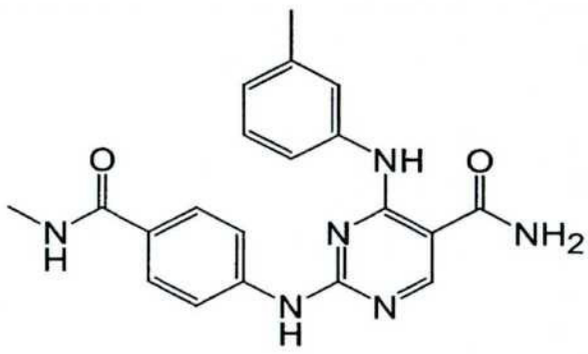
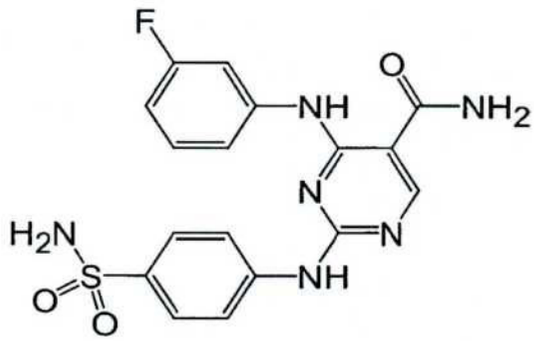
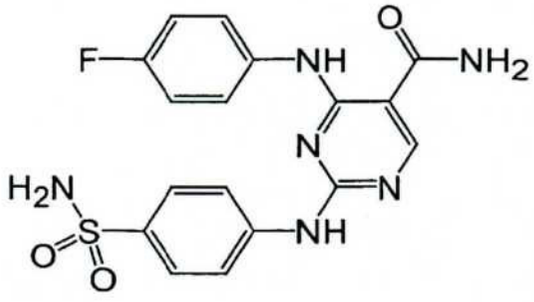
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
454		376.42	377.0 (M+1)	++
455		402.41	403	++
456		402.4	403	++

Fig. 4 *(Folha 20)*

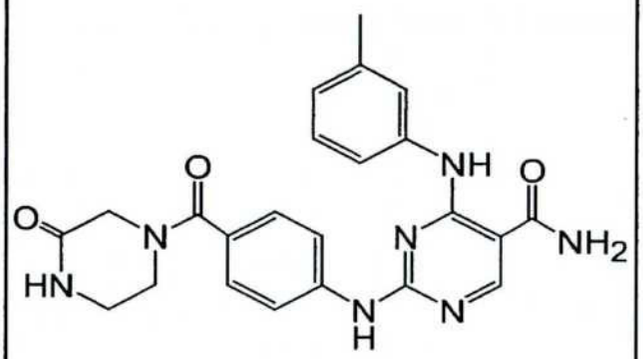
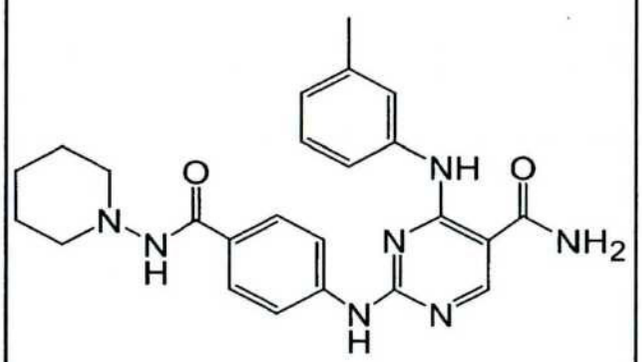
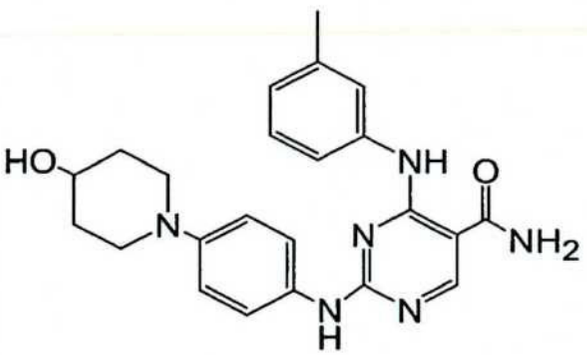
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
457		445.48	446.4 (M+1)	++
458		445.53	446.5 (M+1)	++
459		418.5	419.4 (M+1)	++

Fig. 4 (Folha 21)

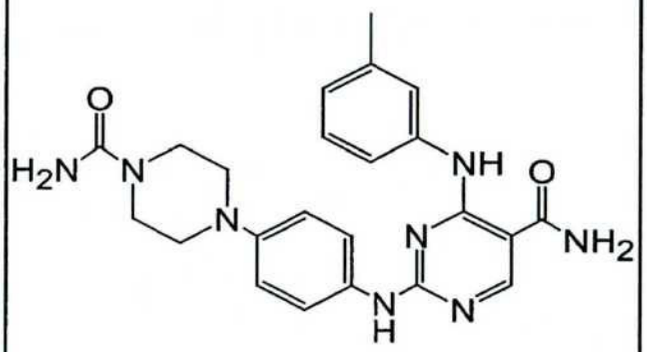
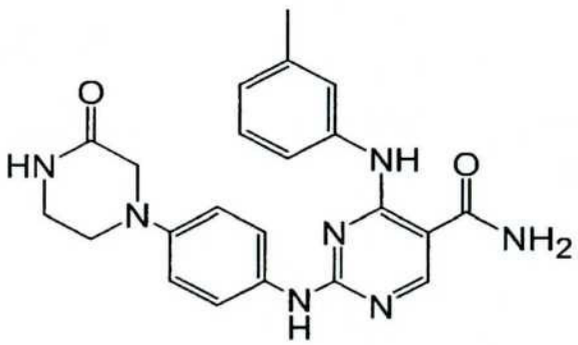
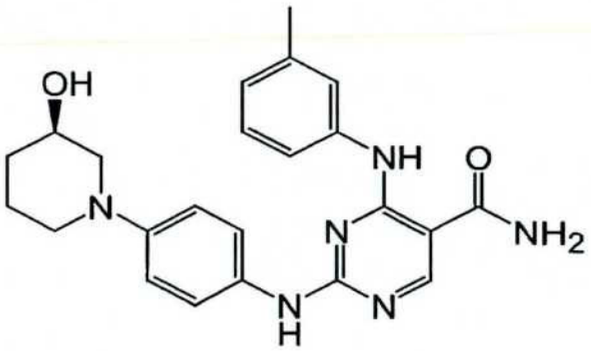
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
460		446.52	447.3 (M+1)	++
461		417.47	418.0 (M+1)	++
462		418.5	419.2 (M+1)	++

Fig. 4 *(Folha 22)*

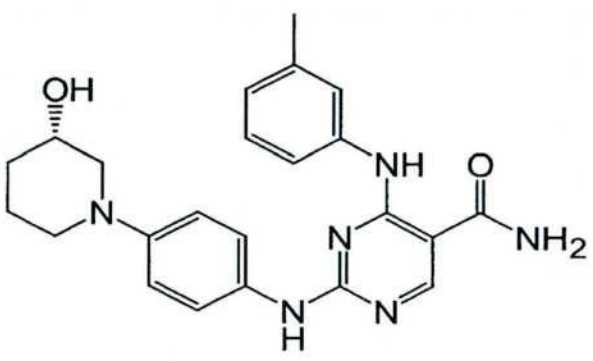
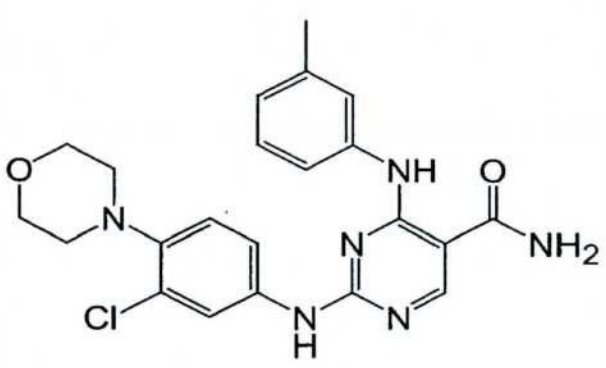
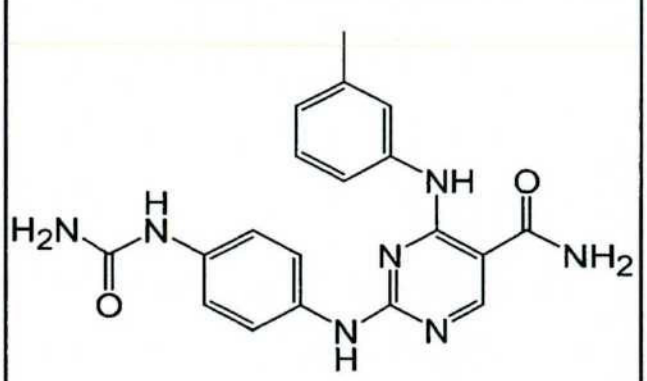
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
463		418.5	419.2 (M+1)	++
464		438.92	439.2 (M+1)	++
465		377.41	378.2 (M+1)	++

Fig. 4 (Folha 23)

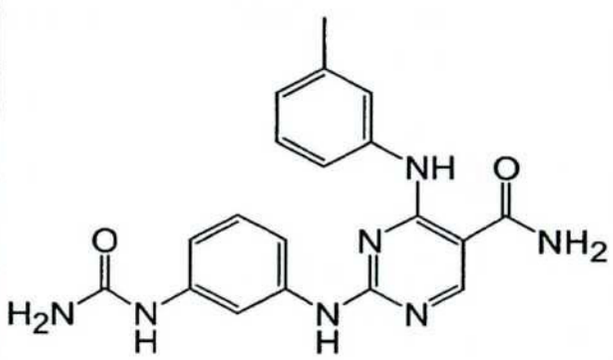
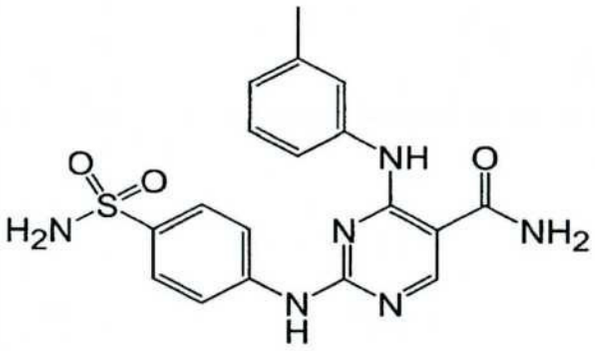
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
466		377.41	378.2 (M+1)	++
467		414.44	MS+ 415	++
468		377.4	378.2 379.2	++

Fig. 4 *(Folha 24)*

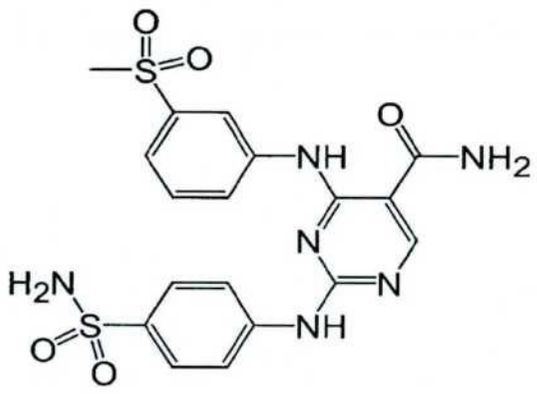
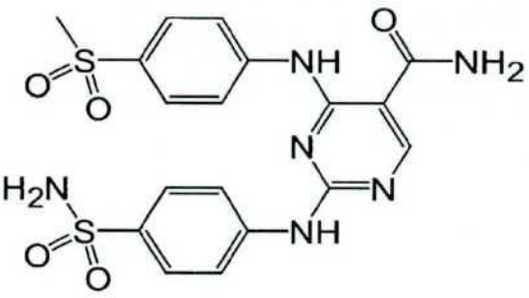
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
469		462.51	463.2	++
470		462.51	463.2	+++

Fig. 5 *(Folha 1)*

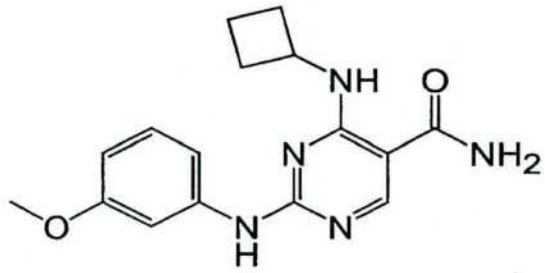
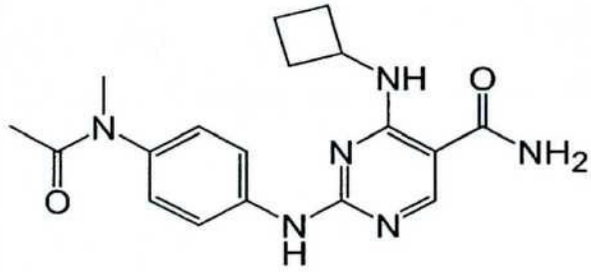
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
471		313.36	314.3	++
472		354.41	355.2	+++
473		298.35	299.3	++

Fig. 5 *(Folha 2)*

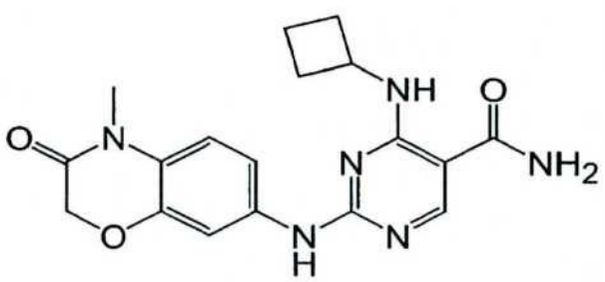
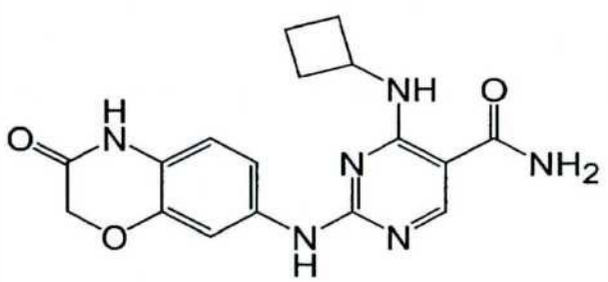
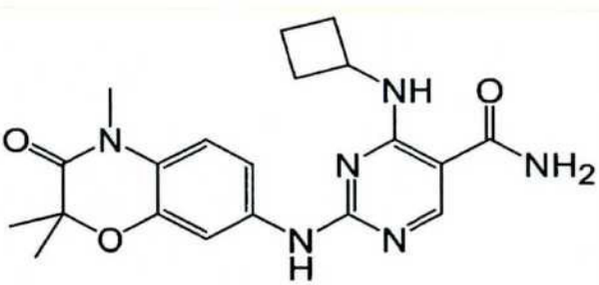
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
474		368.4	369	++
475		352.4	353	+++
476		396.45	397	++

Fig. 5 *(Folha 3)*

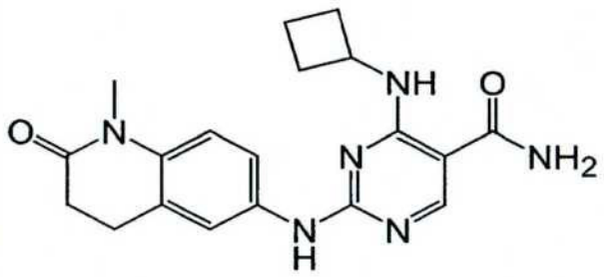
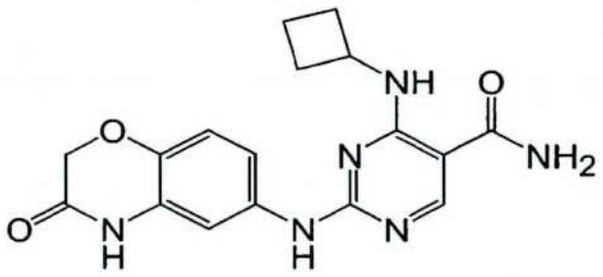
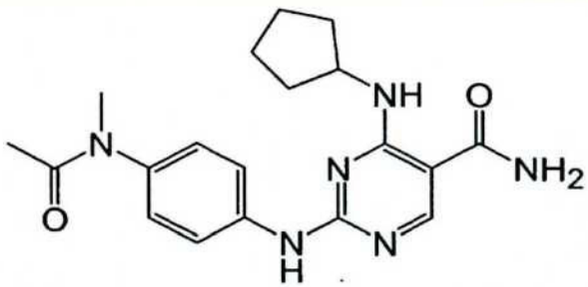
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
477		366.43	367	+++
478		354.37	355	+++
479		368.44	369	++

Fig. 5 *(Folha 4)*

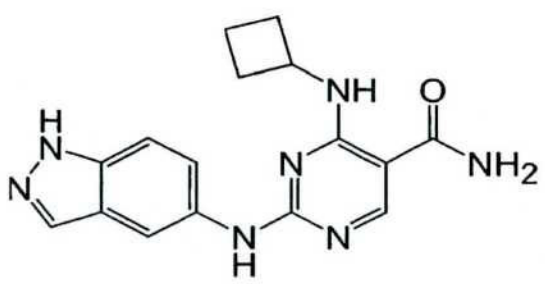
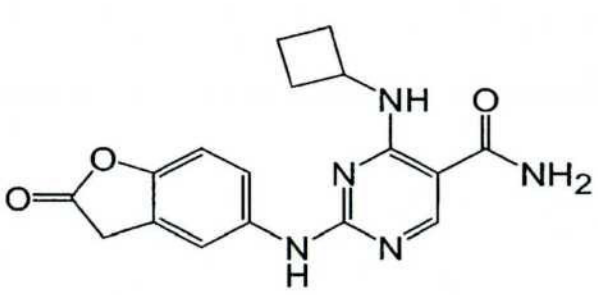
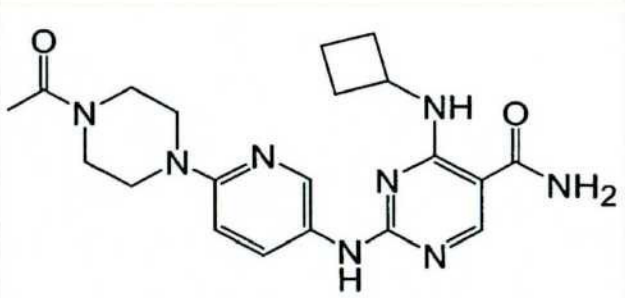
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
480		323.36	324	+++
481		339.36	340	++
482		410.48	411	++

Fig. 5 *(Folha 5)*

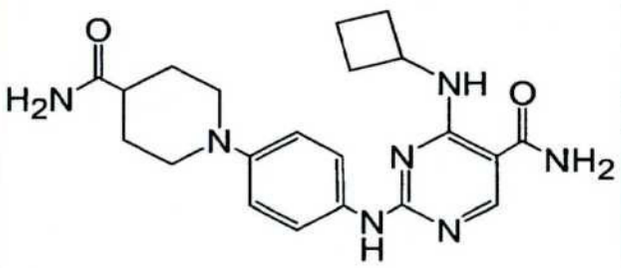
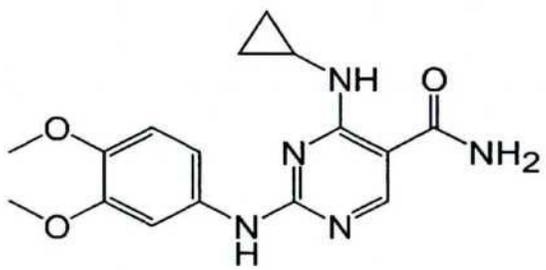
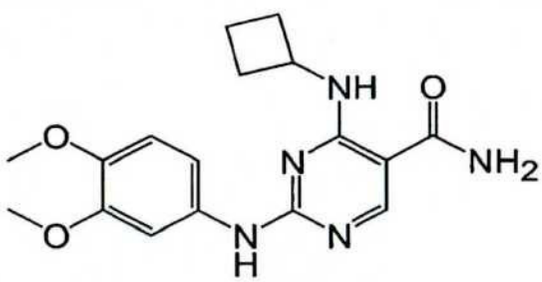
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
483		409.49	410.2	+++
484		329.36	330.1 (M+1)	++
485		343.39	344.1 (M+1)	++

Fig. 5 *(Folha 6)*

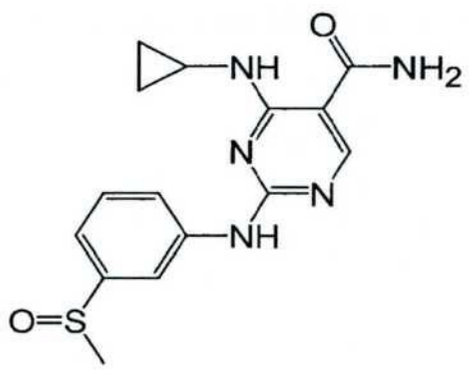
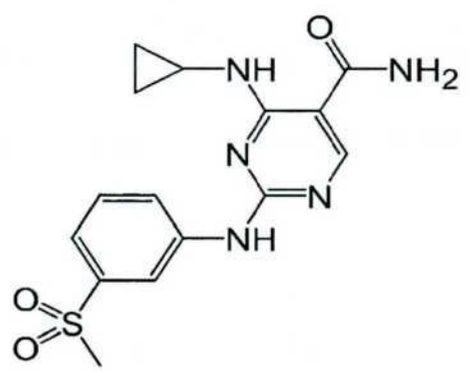
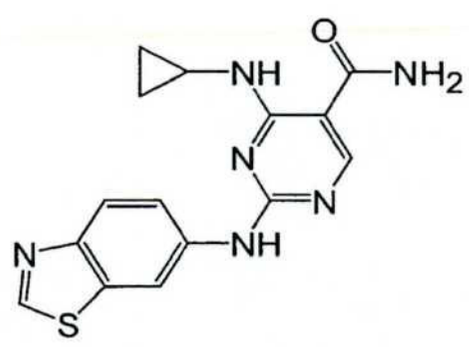
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
486		331.4	332.1	++
487		347.4	348.1	++
488		326.38	327.1	+++

Fig. 5 *(Folha 7)*

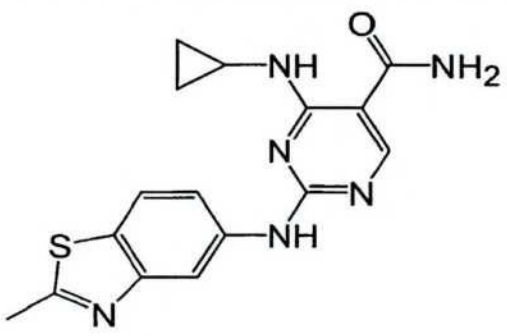
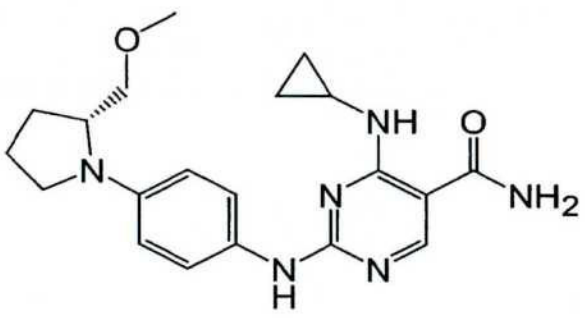
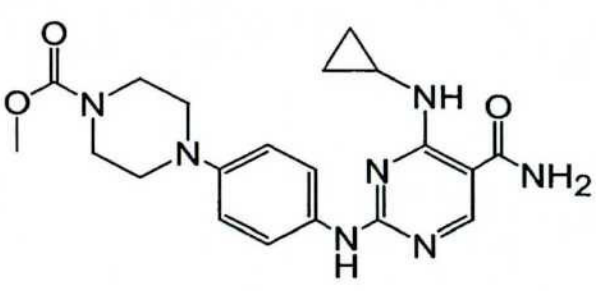
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
489		340.41	341	++
490		382.47	383.3	+++
491		411.47	412.3	+++

Fig. 5 *(Folha 8)*

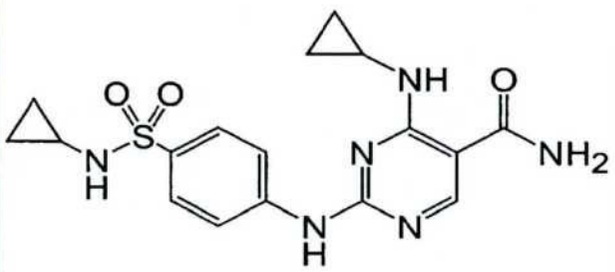
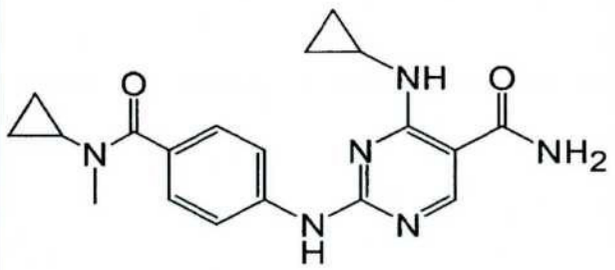
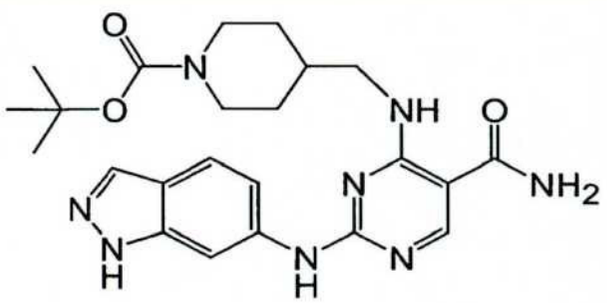
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
492		388.45	M+1= 389	+++
493		366.43	M+1= 367	++
494		466.55	467.38	+++

Fig. 5 *(Folha 9)*

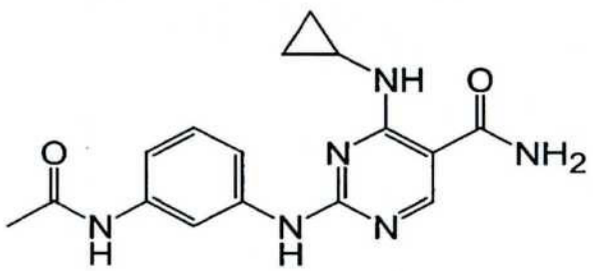
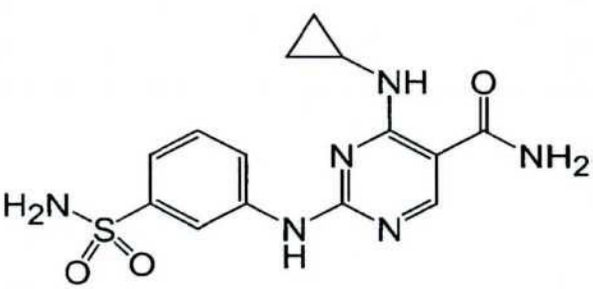
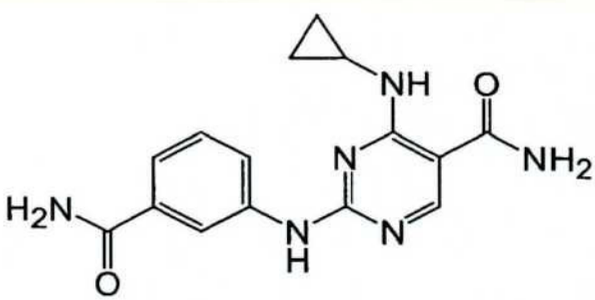
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
495		326.36	327.3 327.4	+++
496		348.39	349.4	++
497		312.33	313.4	+++

Fig. 5 (Folha 10)

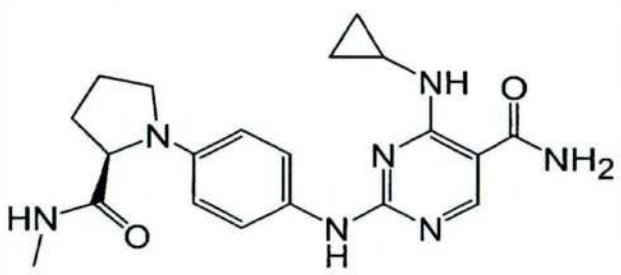
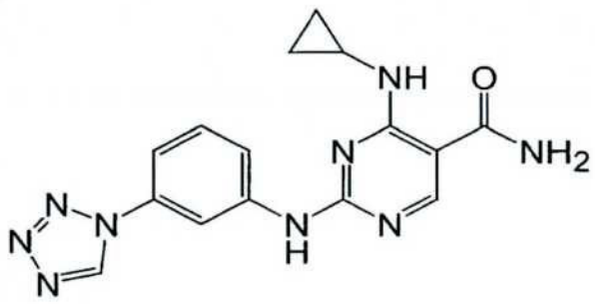
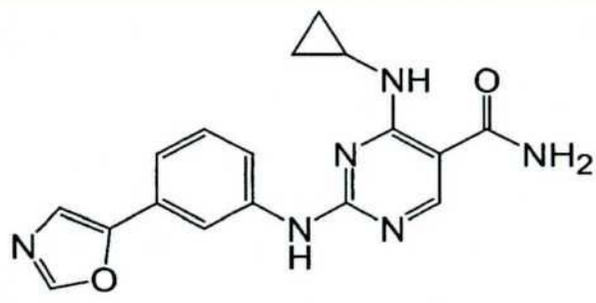
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
498		395.47	ES(+) MS [M+1]= 396	++
499		337.35	MS: 338.4 (M+H)	+++
500		336.36	MS: 337.4 (M+H)	+++

Fig. 5 (Folha 11)

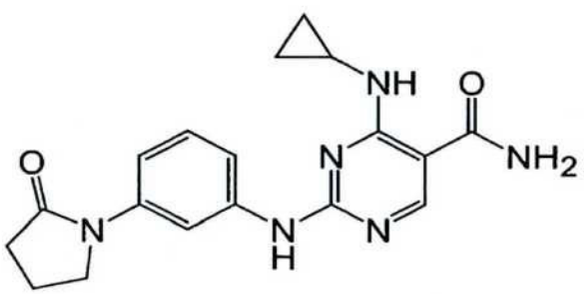
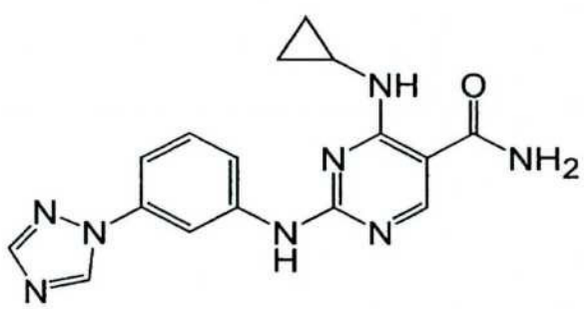
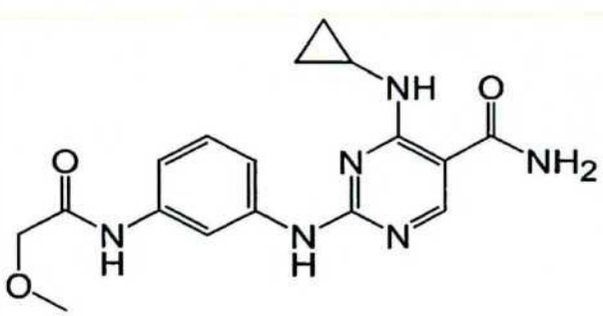
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
501		352.4	MS: 353.5 (M+H)	++
502		336.36	MS: 337.4 (M+H)	+++
503		356.39	357.5	++

Fig. 5 *(Folha 12)*

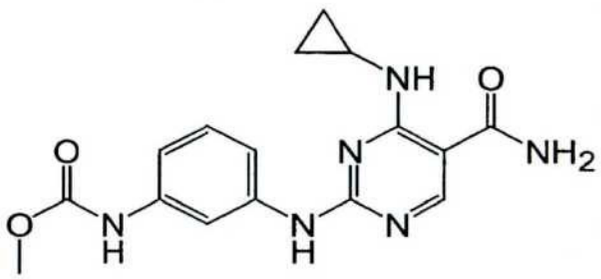
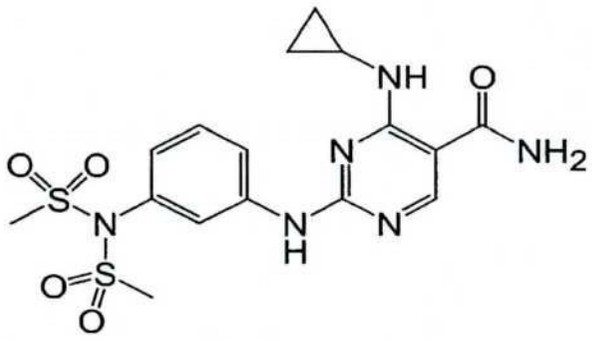
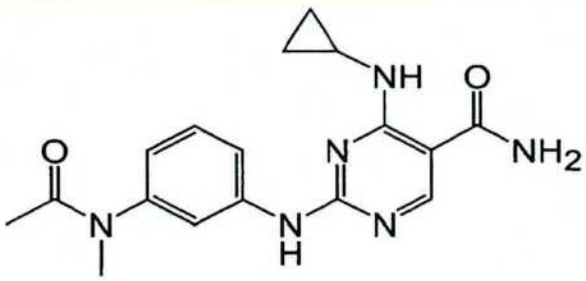
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
504		342.36	343.4	+++
505		440.5	441.4	+
506		340.39	341.4	++

Fig. 5 *(Folha 13)*

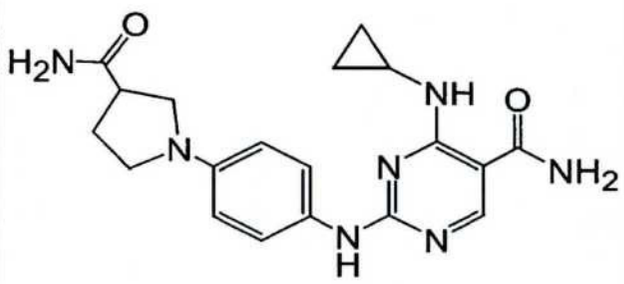
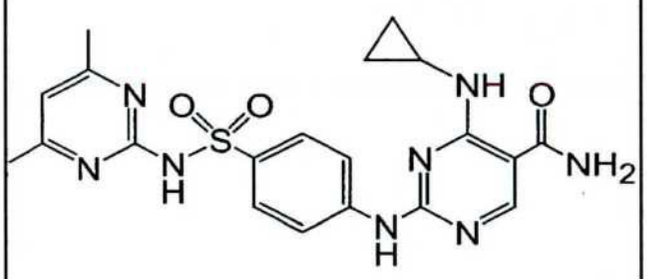
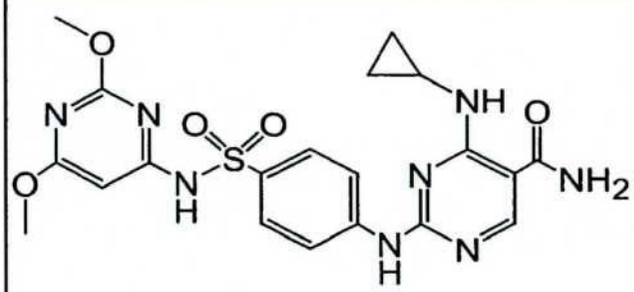
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
507		381.44	382.5	++
508		454.51	455.5	++
509		486.51	487.4	+++

Fig. 5 *(Folha 14)*

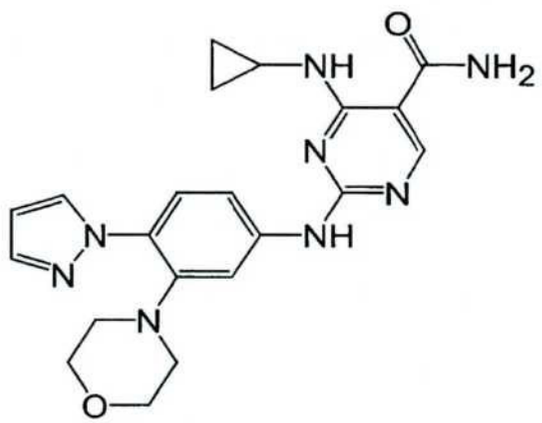
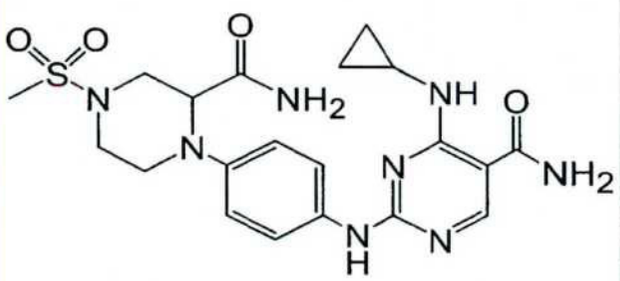
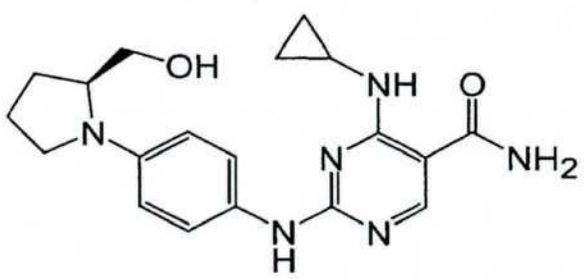
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
510		420.48	421.4	++
511		474.54	475.3	+++
512		368.44	369.4	++

Fig. 5 (Folha 15)

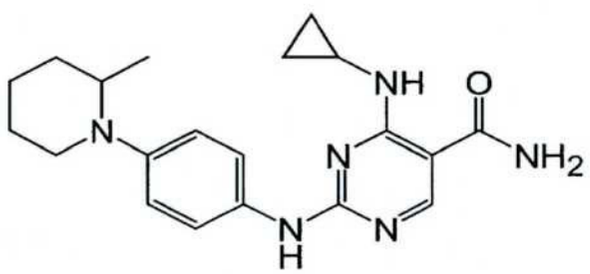
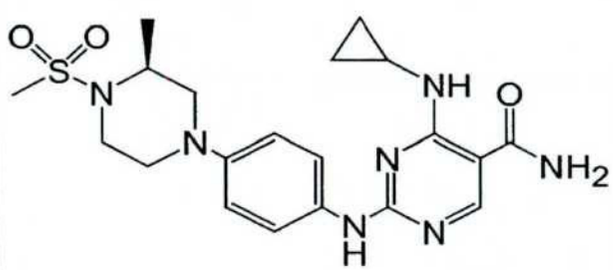
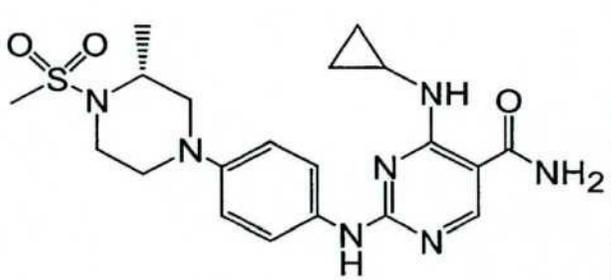
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
513		366.47	367.4	++
514		445.55	446.3	+++
515		445.55	446.3	+++

Fig. 5 (Folha 16)

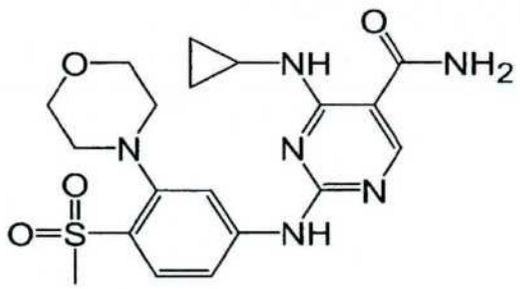
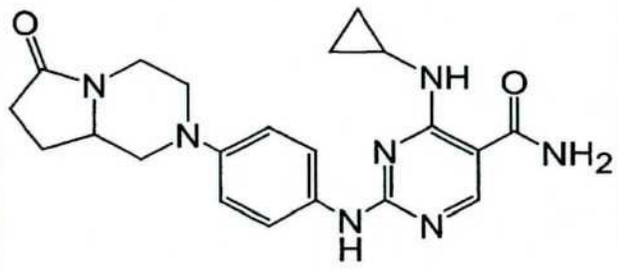
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
516		352.36	353.3	++
517		432.5	433.3	++
518		407.48	MS+ 408	+++

Fig. 5 *(Folha 17)*

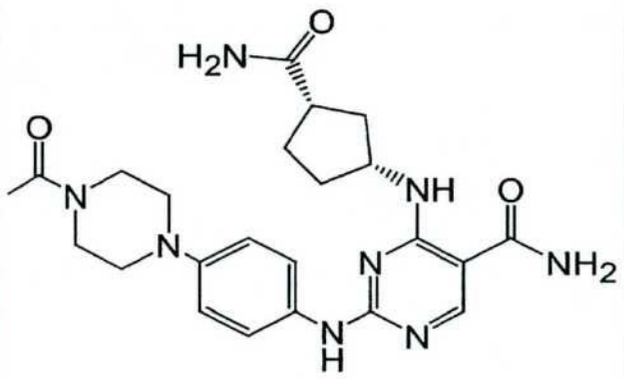
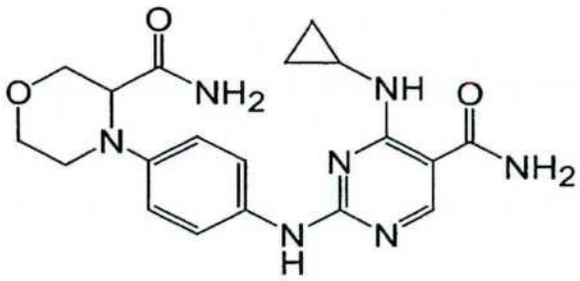
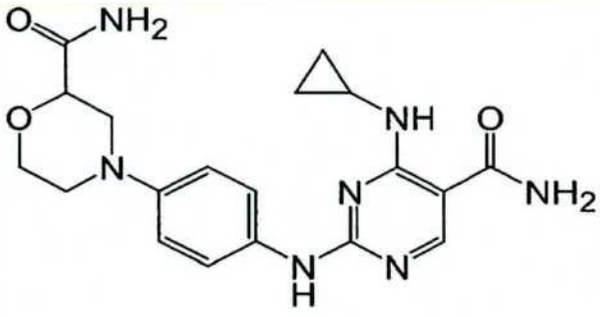
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
519		466.55	467.4	+++
520		397.44	398.3	+++
521		397.44	398.4	+++

Fig. 5 (Folha 18)

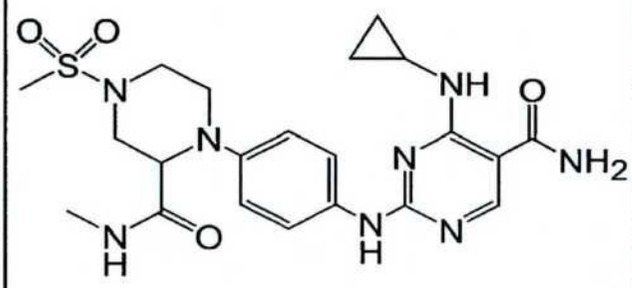
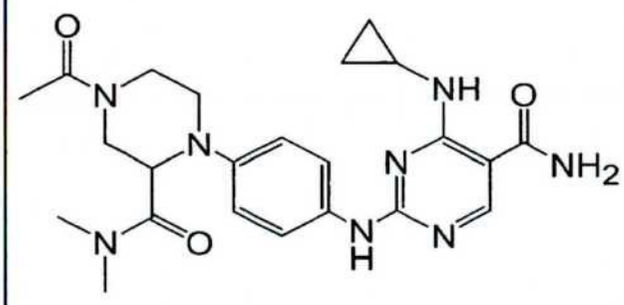
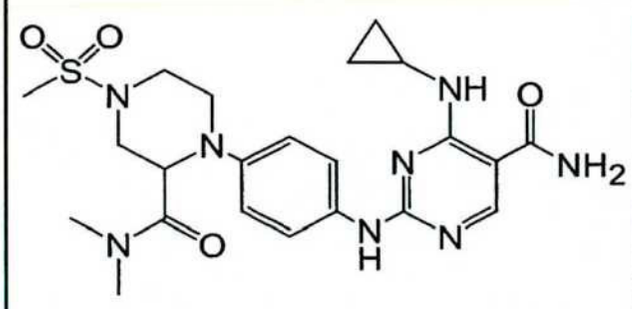
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
522		488.57	489.3	++
523		466.55	467.2	++
524		502.6	503.3	++

Fig. 5 *(Folha 19)*

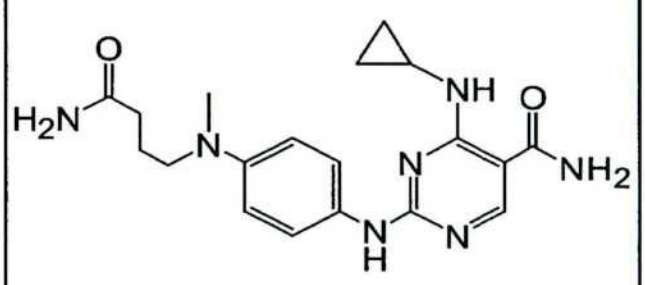
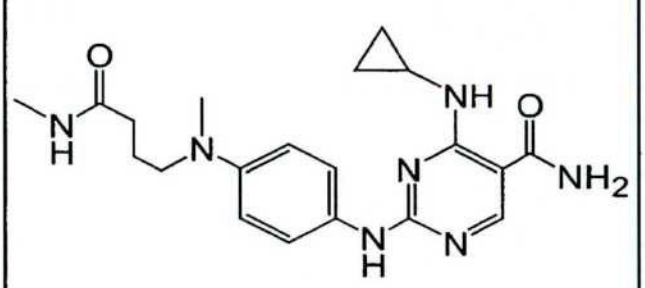
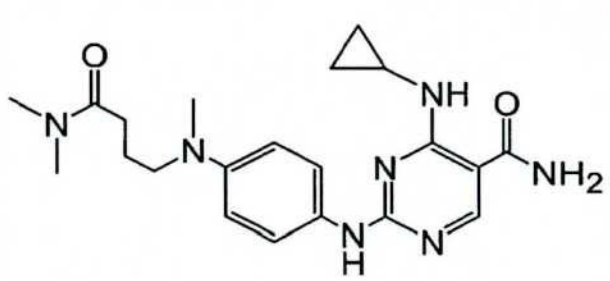
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
525		383.46	ES(+) MS [M+1]= 384	+++
526		397.48	ES(+) MS [M+1]= 398	+++
527		411.51	ES(+) MS [M+1]= 412	++

Fig. 5 (Folha 20)

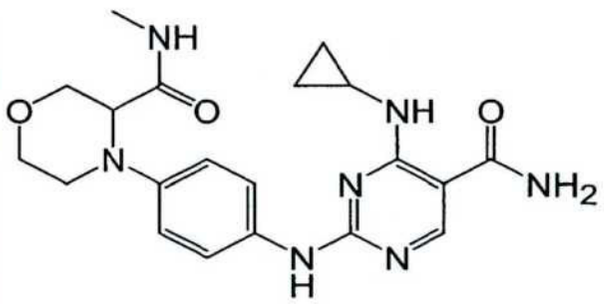
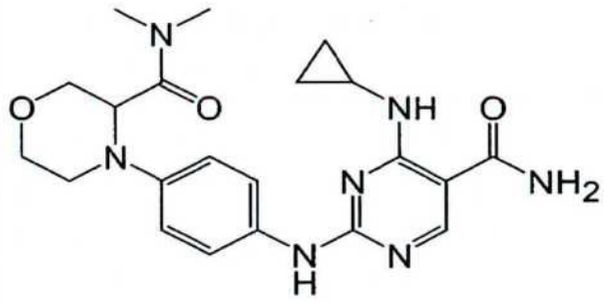
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
528		411.47	412.3 412.4	++
529		425.49	426.3	++
530		451.53	452.4	++

Fig. 5 *(Folha 21)*

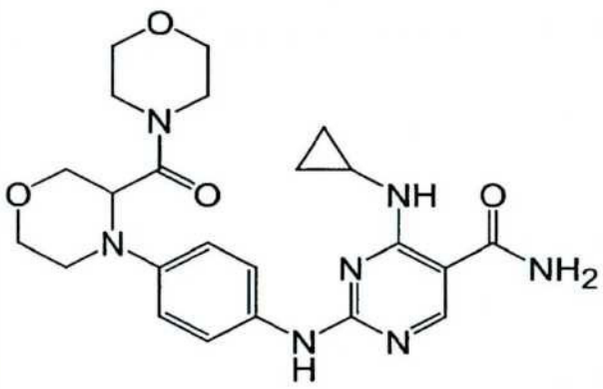
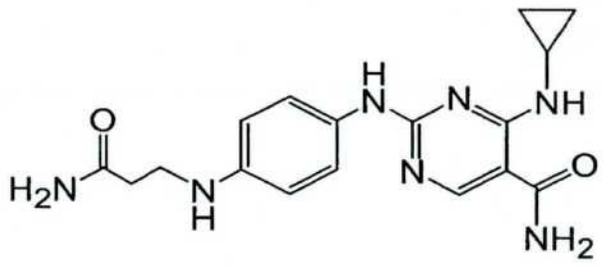
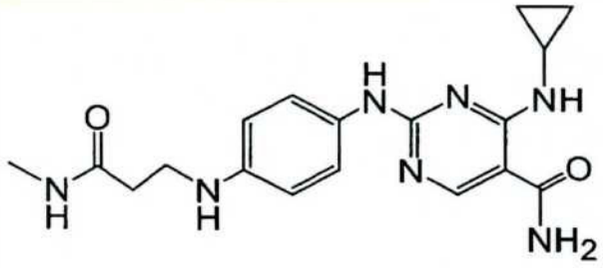
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
531		467.53	468.3	++
532		355.4	ES(+) MS [M+1]= 356	++
533		369.43	ES(+) MS [M+1]= 370	++

Fig. 5 *(Folha 22)*

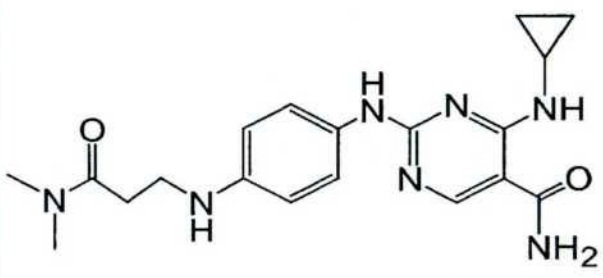
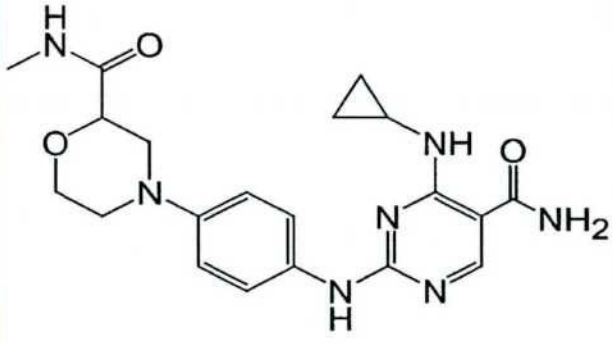
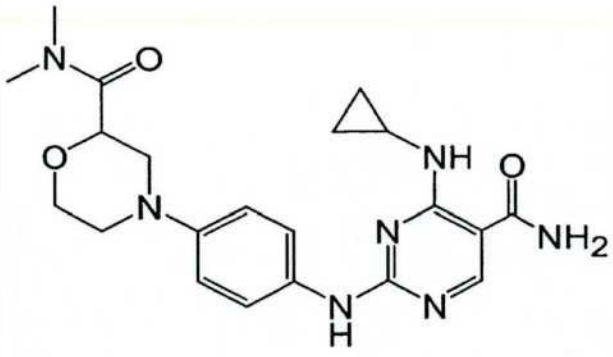
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
534		383.46	ES(+) MS [M+1]= 267	++
535		411.47	412.3	+++
536		425.49	426.3	+++

Fig. 5 *(Folha 23)*

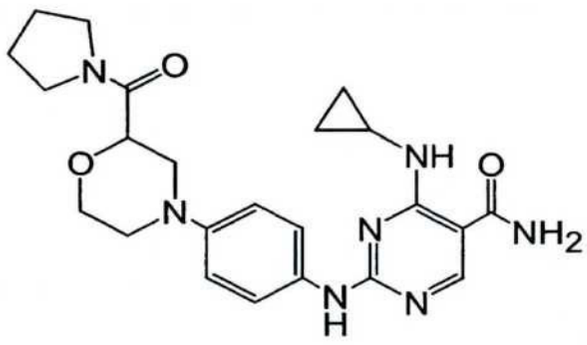
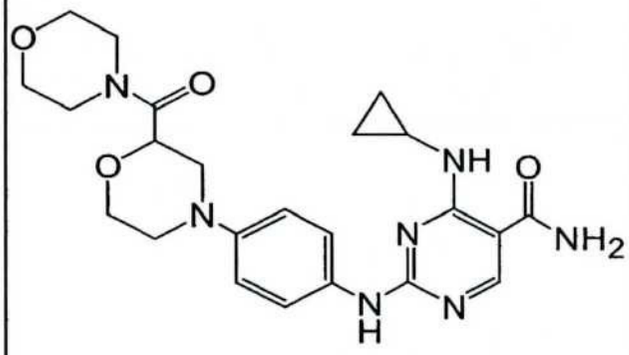
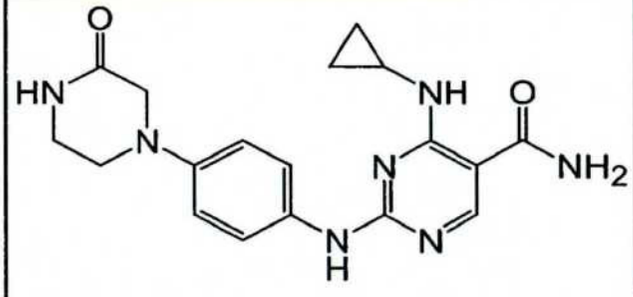
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
537		451.53	452.3 452.5	+++
538		467.53	468.4	+++
539		367.41	368.2	++

Fig. 5 (Folha 24)

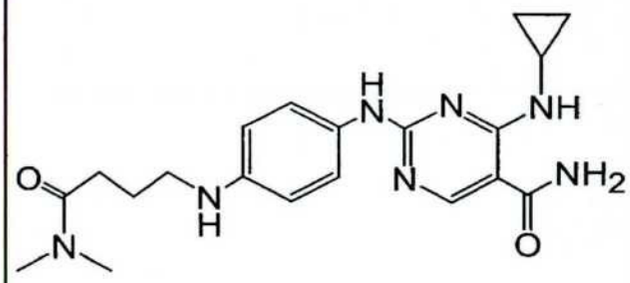
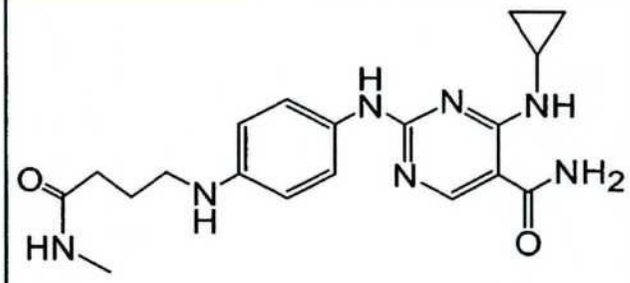
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
540		409.49	410.4	+++
541		397.48	ES(+) MS [M+1]= 398	++
542		383.46	ES(+) MS [M+1]= 384	++

Fig. 5 *(Folha 25)*

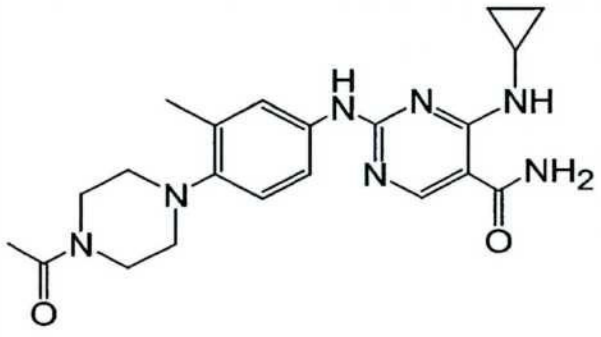
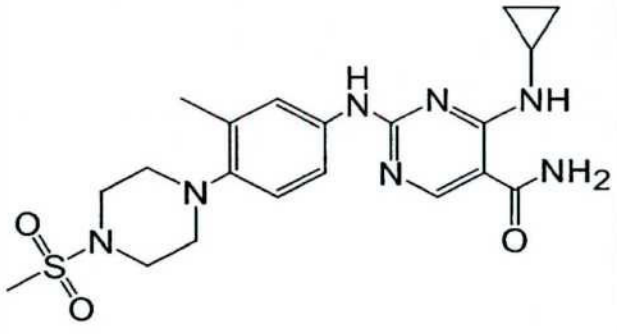
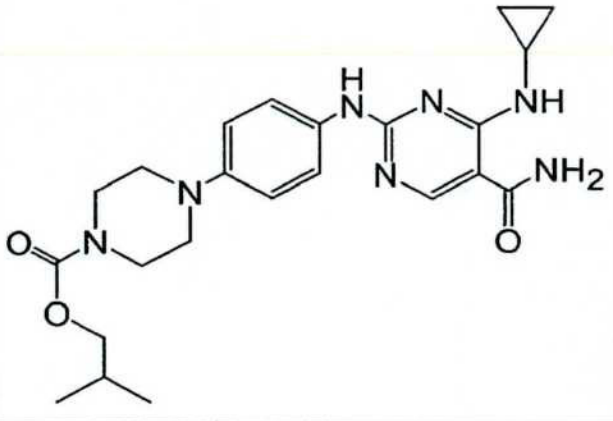
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
543		409.49	ES(+) MS [M+1]= 410	+++
544		445.55	ES(+) MS [M+1]= 446	+++
545		453.55	ES(+) MS [M+1]= 454	++

Fig. 5 *(Folha 26)*

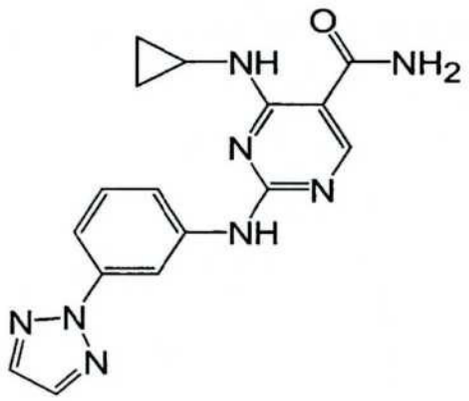
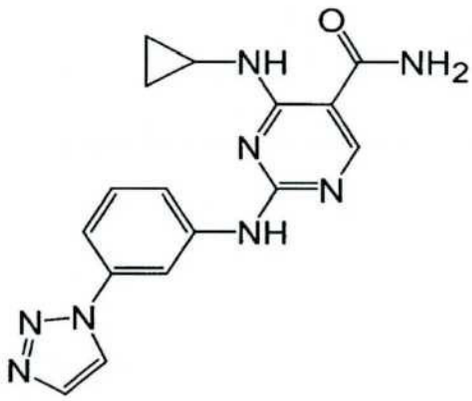
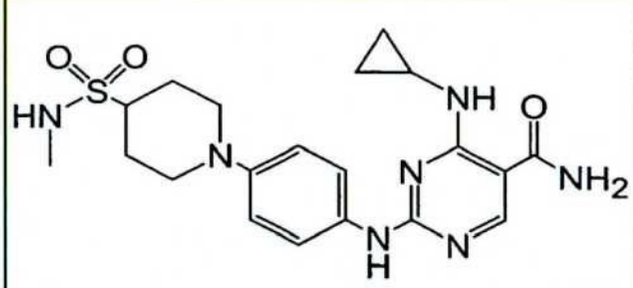
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
546		336.36	337.3	++
547		336.36	337.3	++
548		445.55	446.4	+++

Fig. 5 *(Folha 27)*

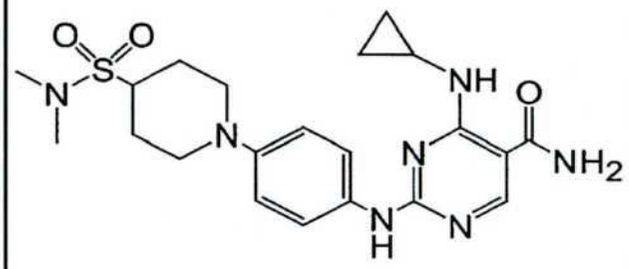
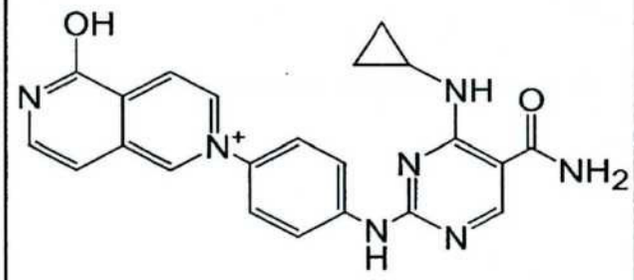
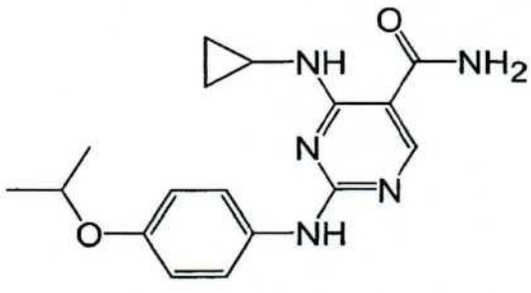
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
549		459.57	460.4	+++
550		414.45	MS+ 414	++
551		327.39	328.3	+++

Fig. 5 *(Folha 28)*

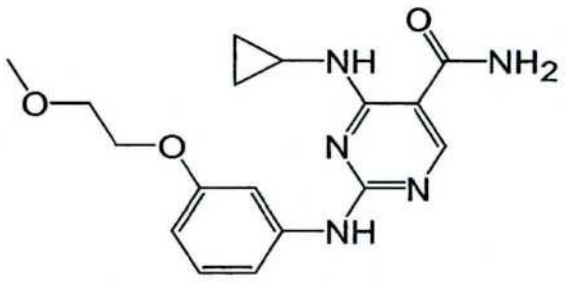
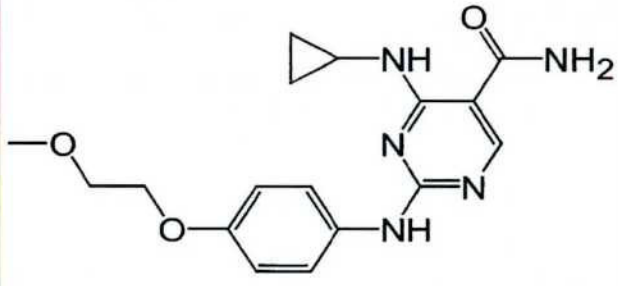
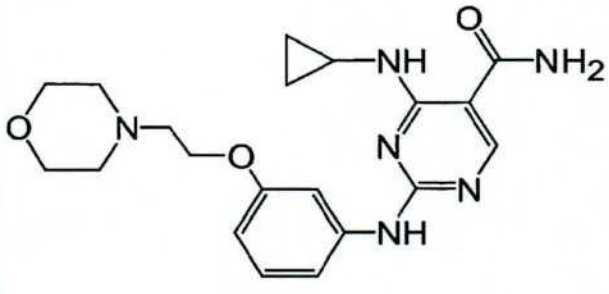
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
552		343.39	344.3	++
553		343.39	344.3	++
554		398.47	399.3	++

Fig. 5 *(Folha 29)*

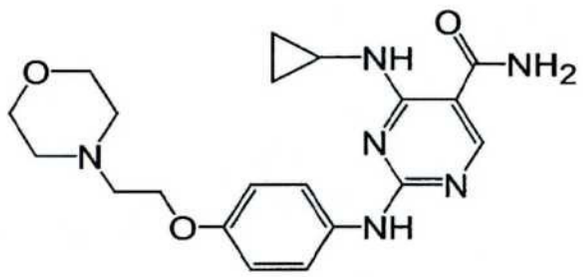
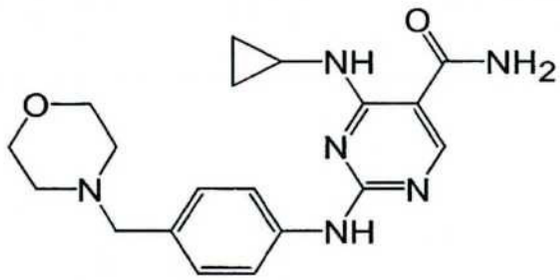
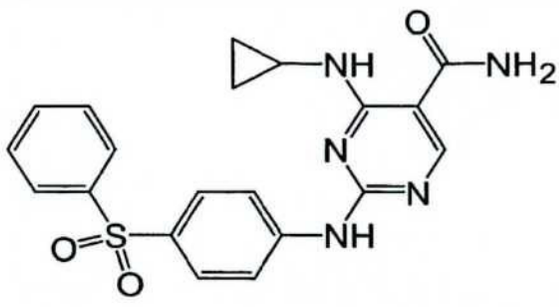
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
555		398.47	399.3	++
556		368.44	369.3	++
557		409.47	410.3	+++

Fig. 5 *(Folha 30)*

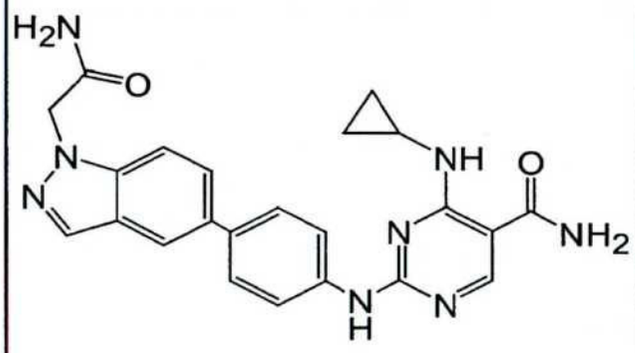
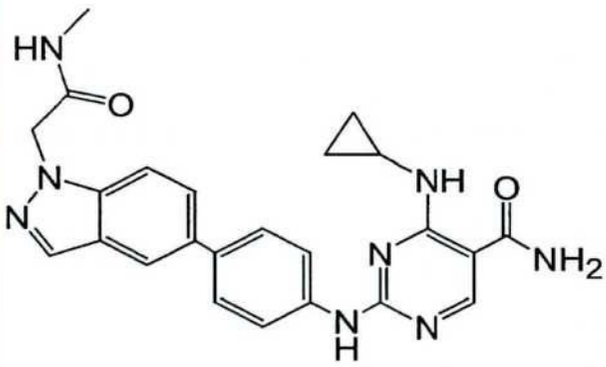
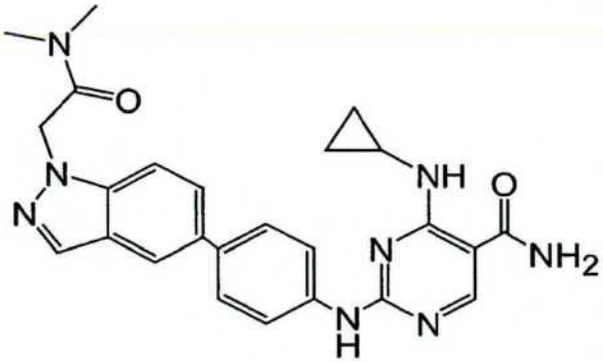
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
558		366.39	367.3	+++
559		380.41	381.3	+++
560		394.44	395.3	+++

Fig. 5 (Folha 31)

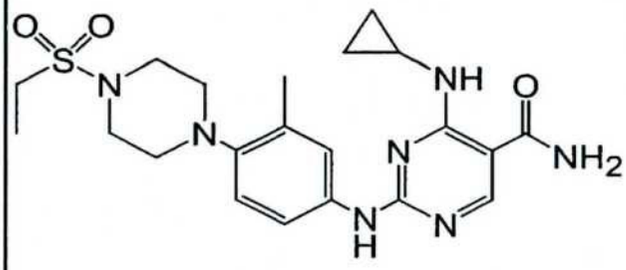
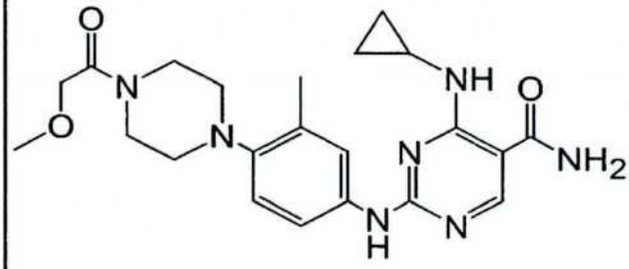
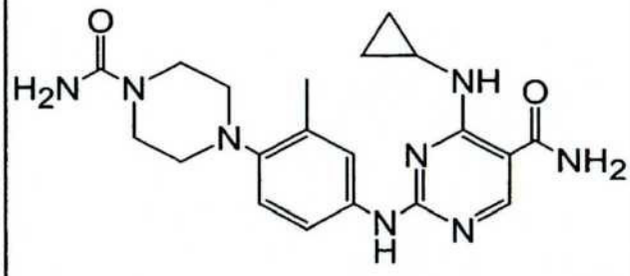
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
561		459.57	460.3	+++
562		439.52	440.3	+++
563		410.48	411.3	+++

Fig. 5 *(Folha 32)*

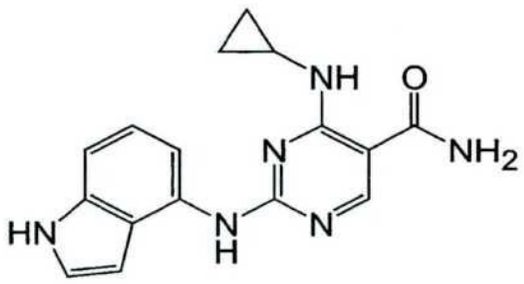
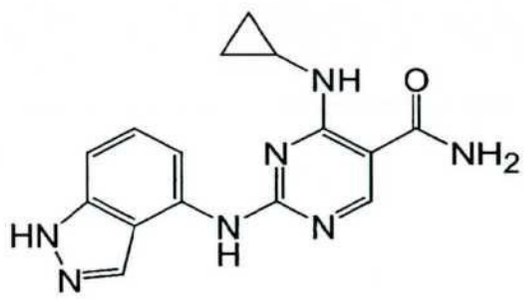
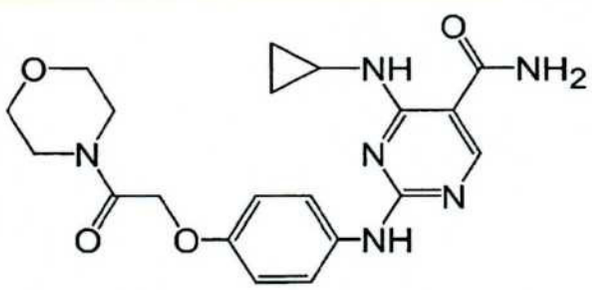
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
564		308.35	309.3	++
565		309.33	310.2	++
566		412.45	413.3	++

Fig. 5 *(Folha 33)*

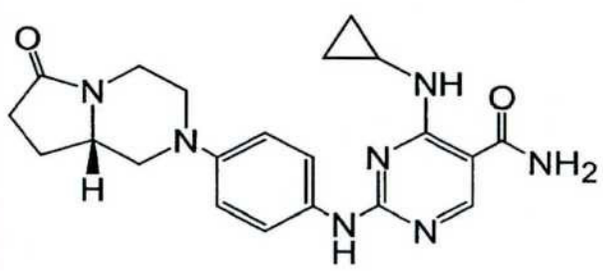
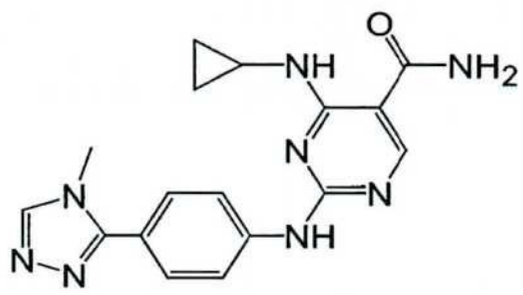
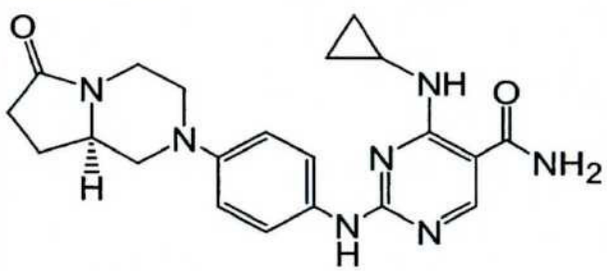
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
567		407.48	408 MS+ 408	+++
568		350.39	351.3	++
569		407.48	MS+ 408	+++

Fig. 5 *(Folha 34)*

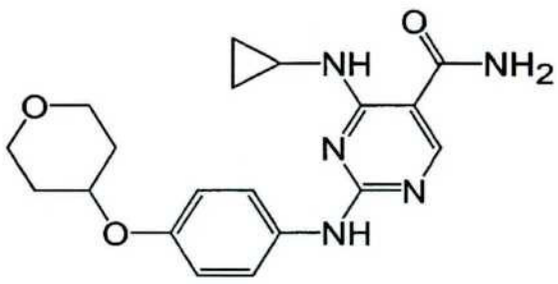
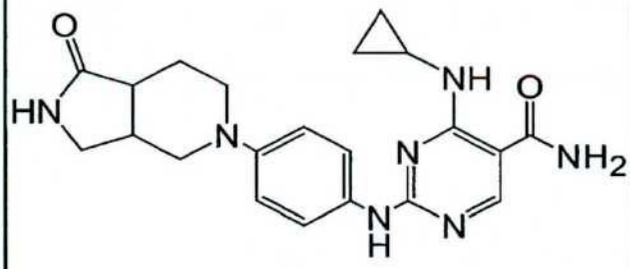
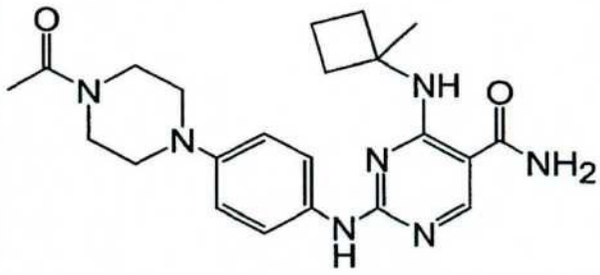
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
570		369.43	370.3	++
571		407.48	MS+ 408	++
572		423.52	424.3	++

Fig. 5 (Folha 35)

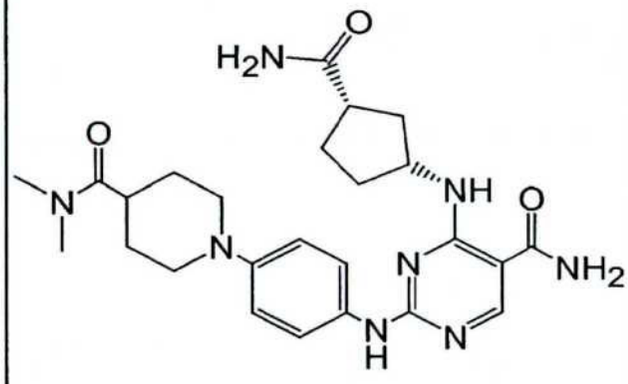
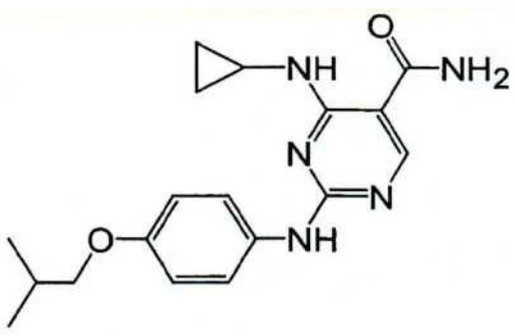
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
573		421.51	MS+ 422	+
574		494.6	495.3	++
575		341.42	MW= 341.41 M+1= 342.2	++

Fig. 5 *(Folha 36)*

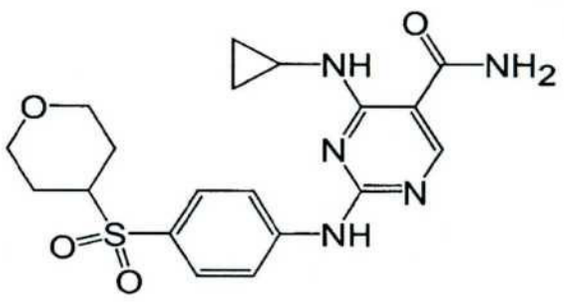
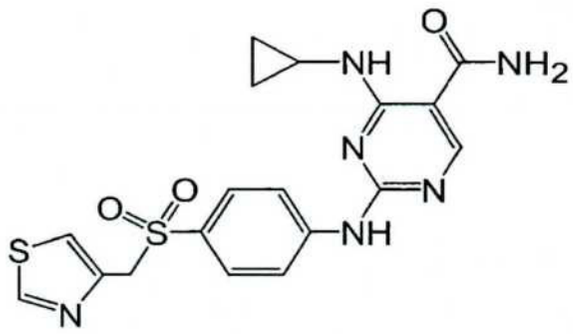
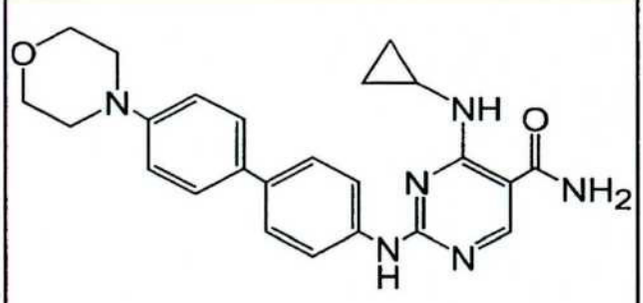
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
576		417.49	418.2	+++
577		430.51	MW= 430.5 M+1= 431.4	++
578		430.51	431.3	++

Fig. 5 *(Folha 37)*

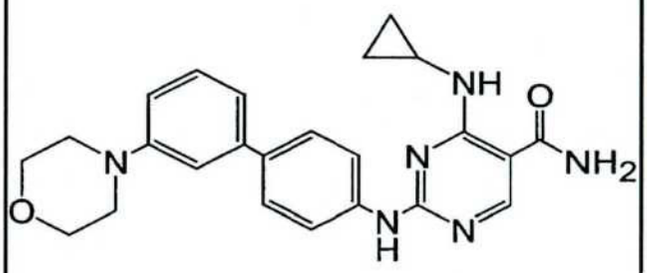
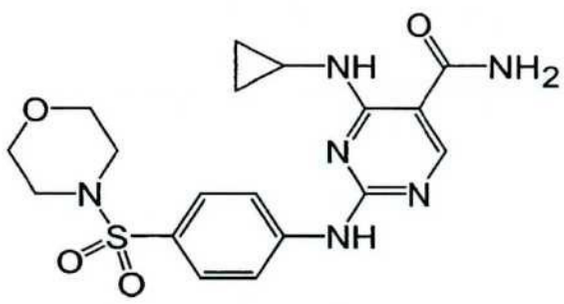
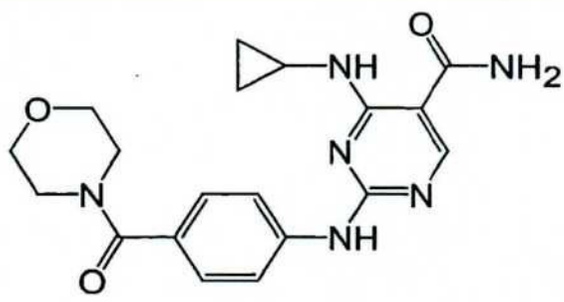
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
579		430.51	431.3	++
580		418.48	419.3	+++
581		382.42	383.3	+

Fig. 5 *(Folha 38)*

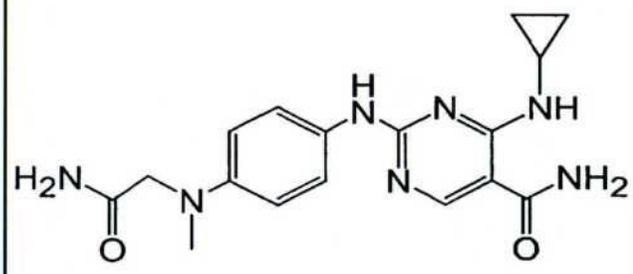
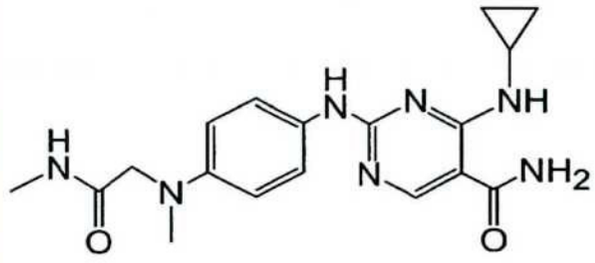
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
582		355.4	ES(+) MS [M+1]= 356	+++
583		369.43	ES(+) MS [M+1]= 370	++
584		383.46	ES(+) MS [M+1]= 384	++

Fig. 5 (Folha 39)

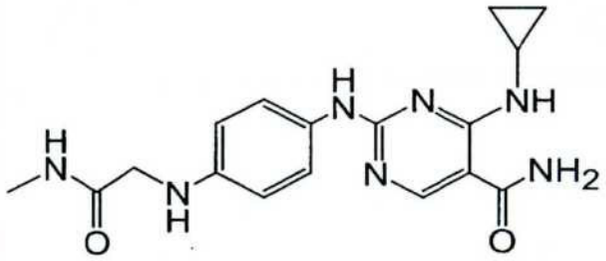
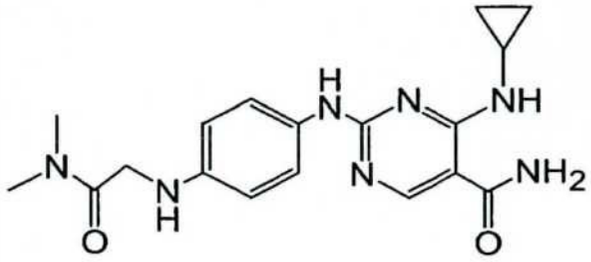
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
585		341.38	ES(+) MS [M+1]= 342	++
586		355.4	ES(+) MS [M+1]= 356	++
587		369.43	ES(+) MS [M+1]= 370	++

Fig. 5 (Folha 40)

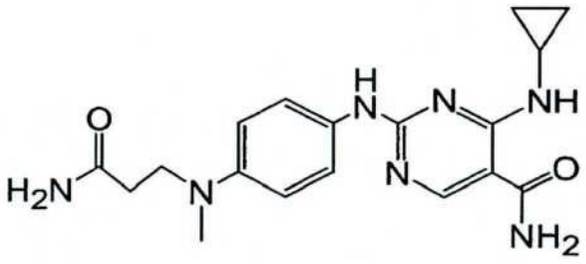
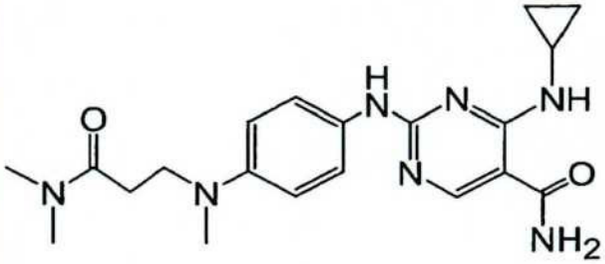
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
588		369.43	ES(+) MS [M+1]= 370	++
589		383.46	ES(+) MS [M+1]= 384	++
590		397.48	ES(+) MS [M+1]= 398	++

Fig. 5 (Folha 41)

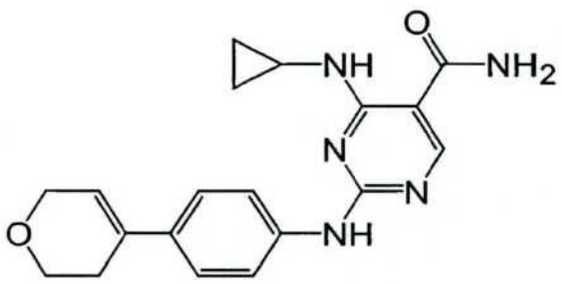
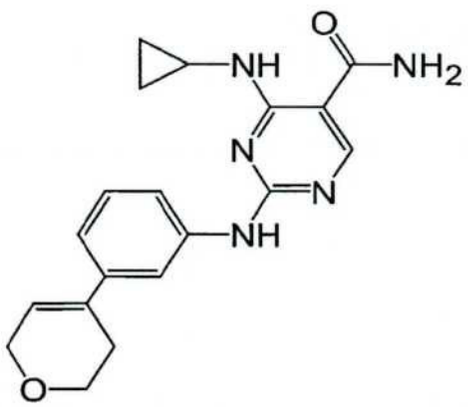
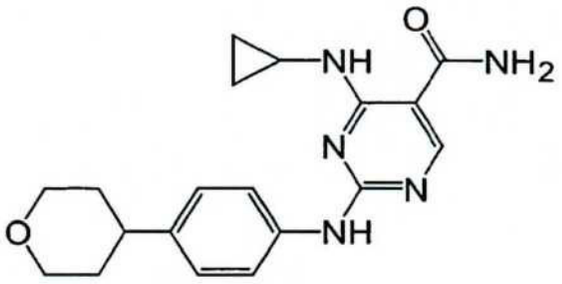
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
591		351.41	352.3	++
592		351.41	352.3	++
593		353.43	354.3	+++

Fig. 5 (Folha 42)

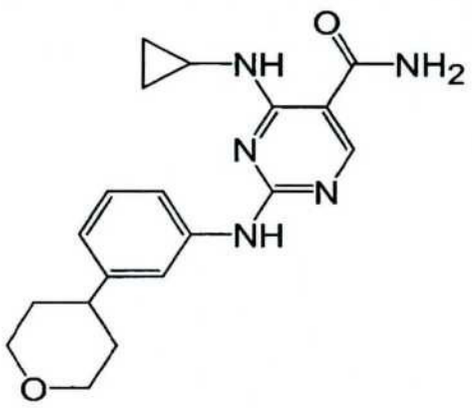
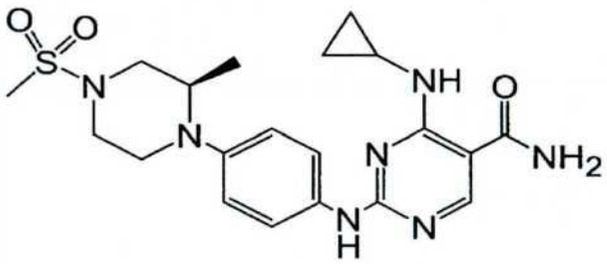
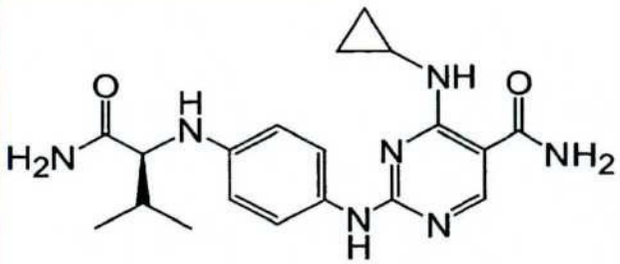
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
594		353.43	354.3	++
595		445.55	446.4	++
596		383.46	384.4	+++

Fig. 5 (Folha 43)

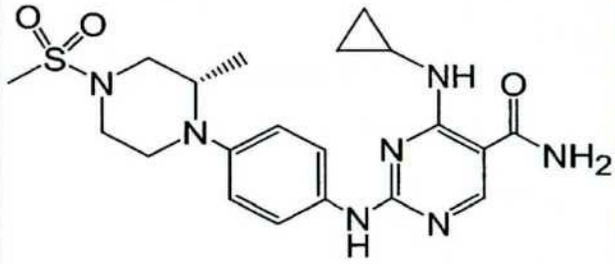
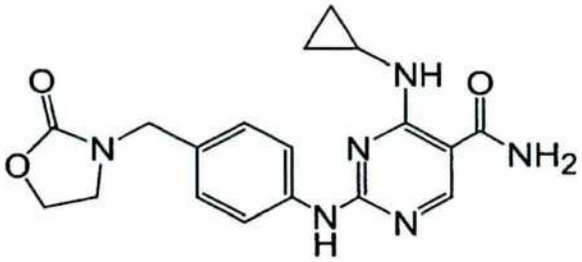
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
597		397.48	398.4	++
598		445.55	446.4	+++
599		368.4	369.3	+++

Fig. 5 *(Folha 44)*

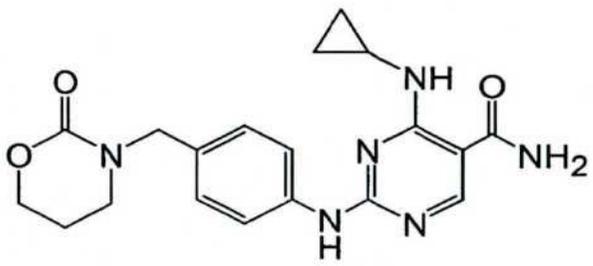
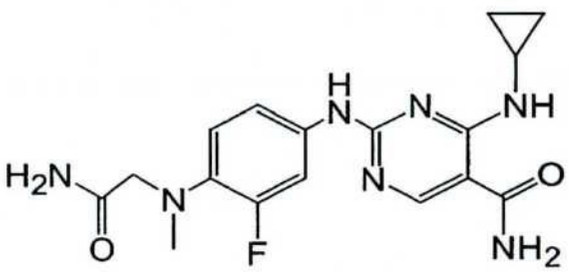
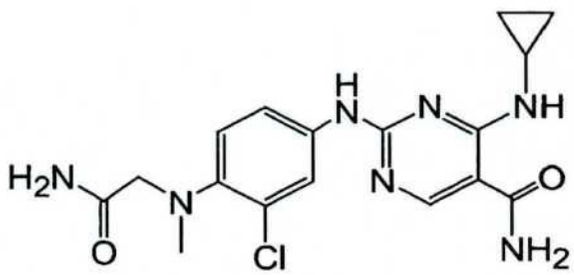
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
600		382.42	383.3	+++
601		373.39	374	+++
602		389.85	390 392	+++

Fig. 5 *(Folha 45)*

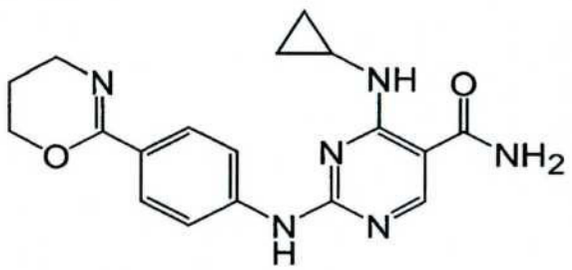
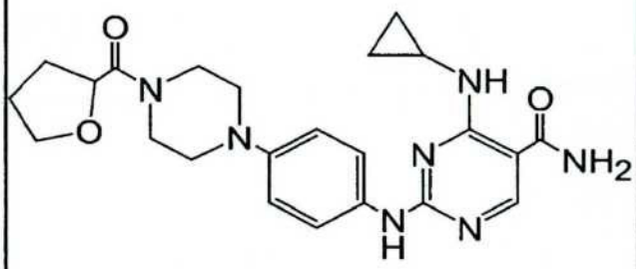
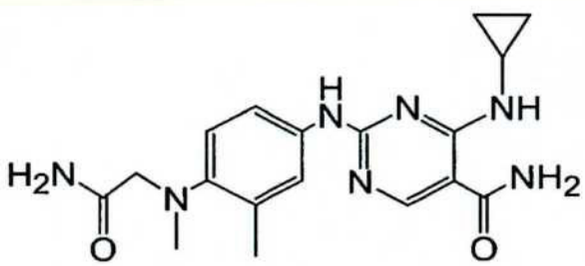
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
603		352.4	353.3	++
604		451.53	452.4	+++
605		369.43	370	+++

Fig. 5 (Folha 46)

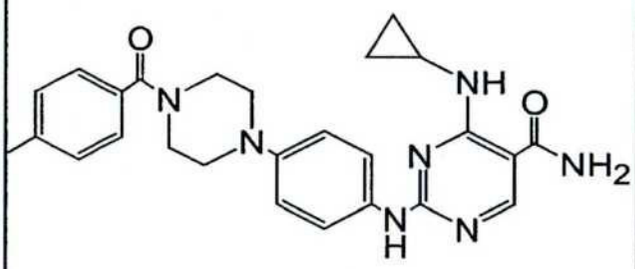
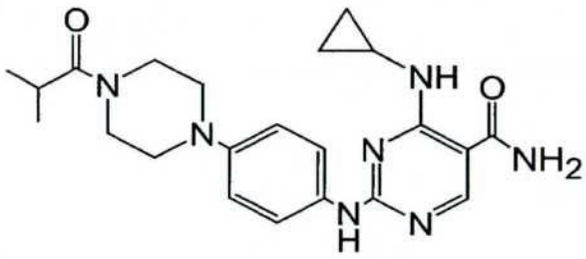
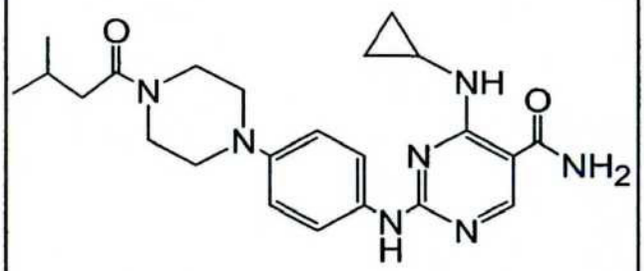
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
606		471.57	472.4	++
607		423.52	424	++
608		437.55	438	++

Fig. 5 (Folha 47)

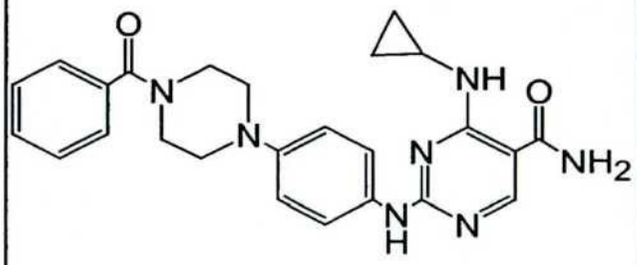
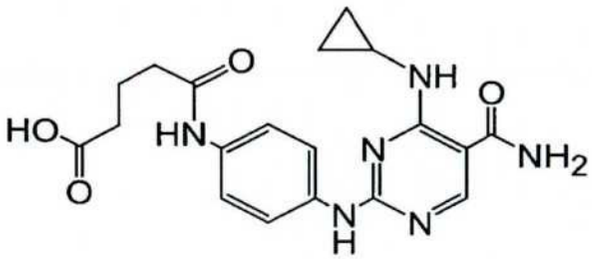
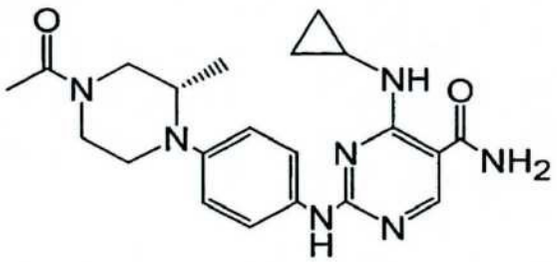
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
609		457.54	458	++
610		398.42	399	++
611		409.49	410.4	+++

Fig. 5 *(Folha 48)*

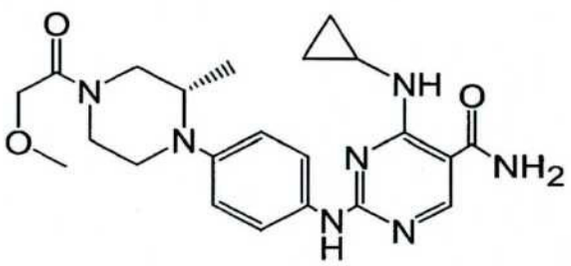
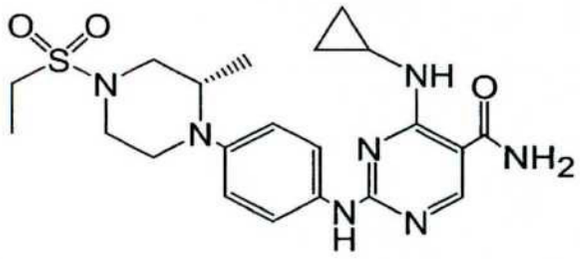
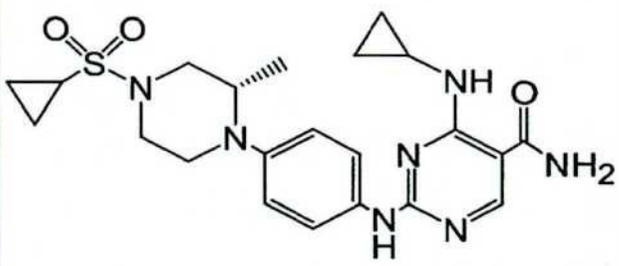
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
612		439.52	440.5	+++
613		459.57	460.4	+++
614		471.58	472.4	+++

Fig. 5 (Folha 49)

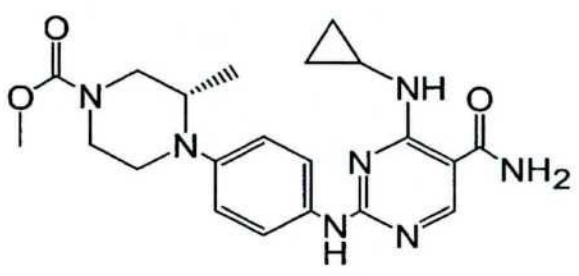
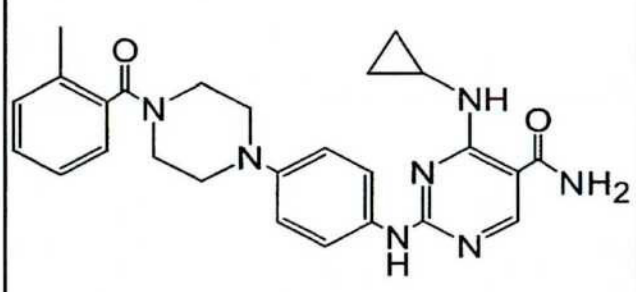
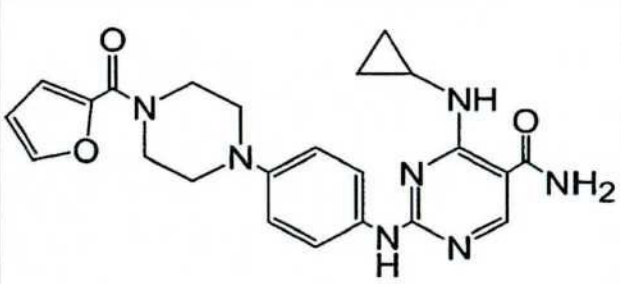
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
615		425.49	426.4	++
616		471.57	472.4	++
617		447.5	448.3	++

Fig. 5 (Folha 50)

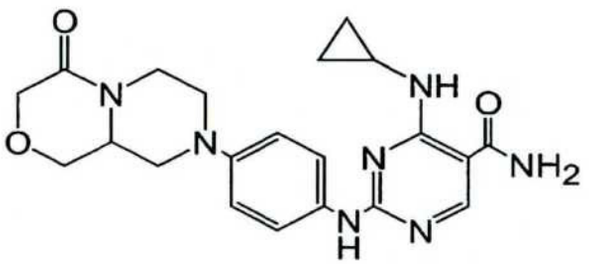
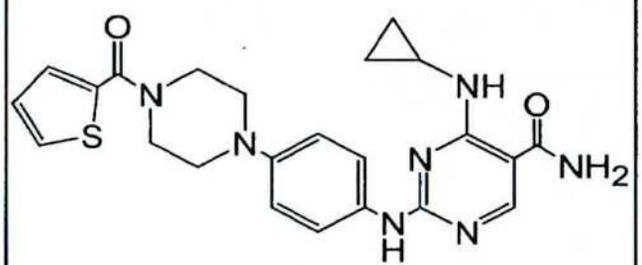
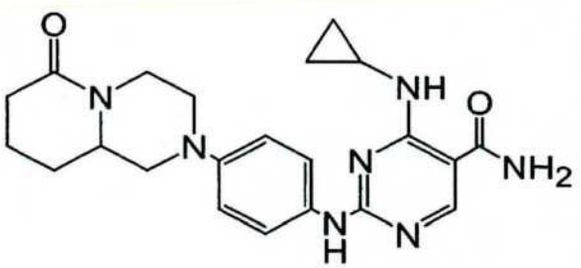
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
618		423.48	424	+++
619		463.56	464	++
620		421.51	422.5	+++

Fig. 5 *(Folha 51)*

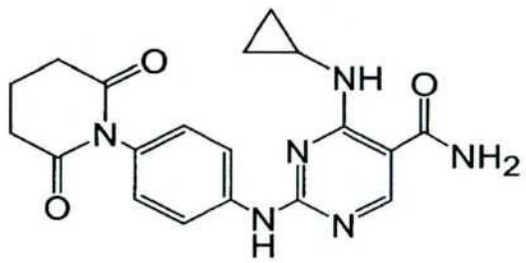
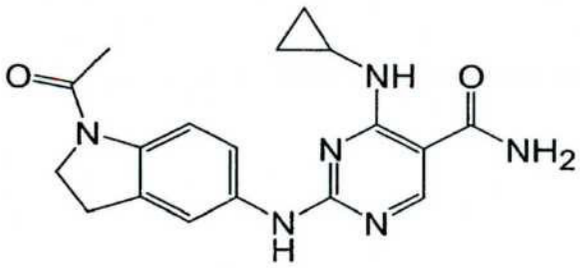
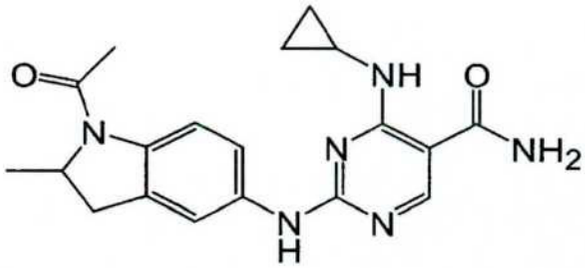
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
621		380.41	381	++
622		352.4	353	++
623		366.43	367	+++

Fig. 5 *(Folha 52)*

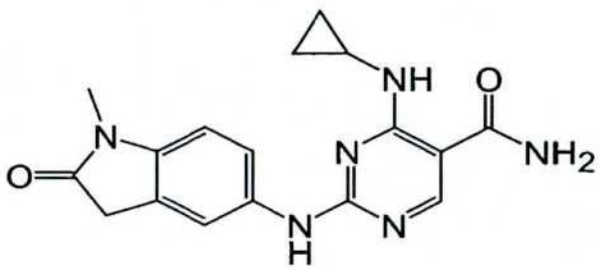
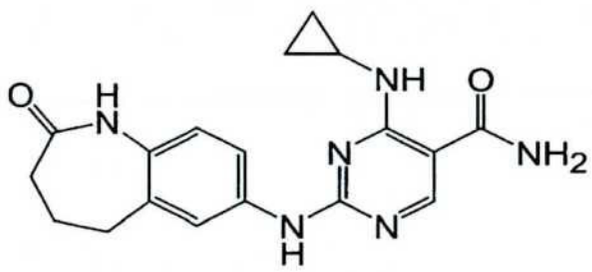
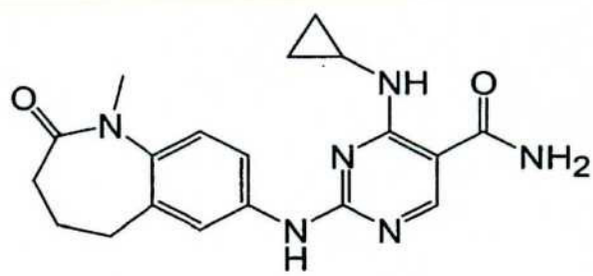
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
624		338.37	339	++
625		352.4	353	+++
626		366.43	367	+++

Fig. 5 (Folha 53)

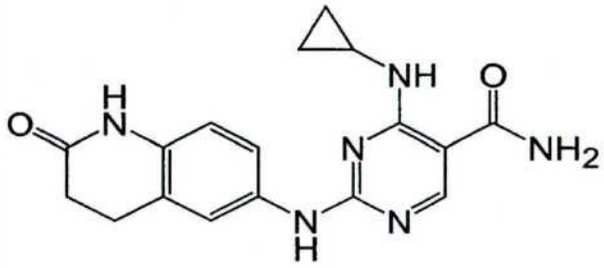
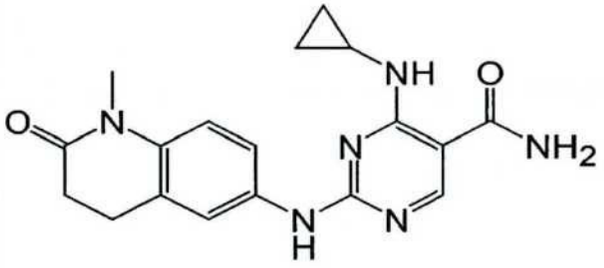
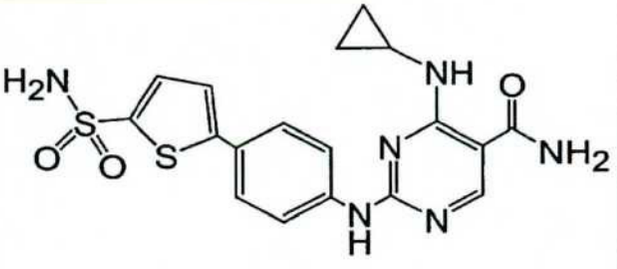
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
627		338.37	339	+++
628		352.4	353	+++
629		430.51	431.3	++

Fig. 5 *(Folha 54)*

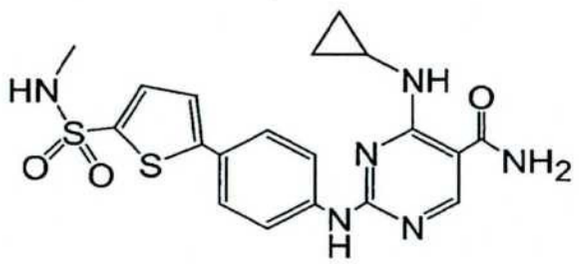
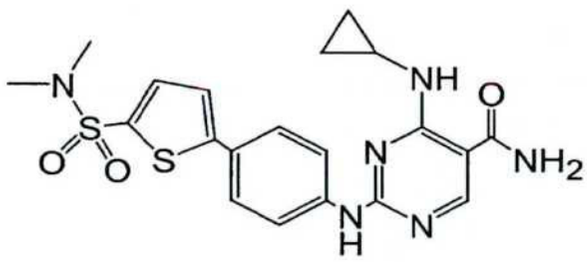
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
630		444.54	445.2	++
631		458.56	459.2	++

Fig. 6 *(Folha 1)*

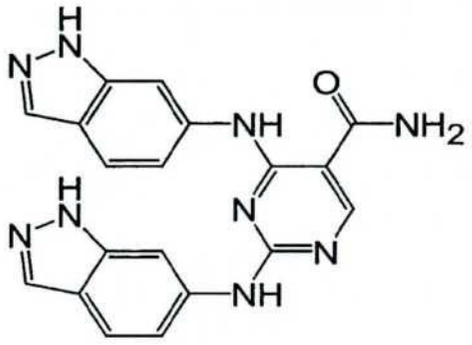
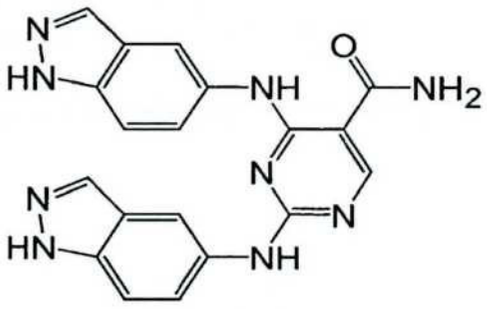
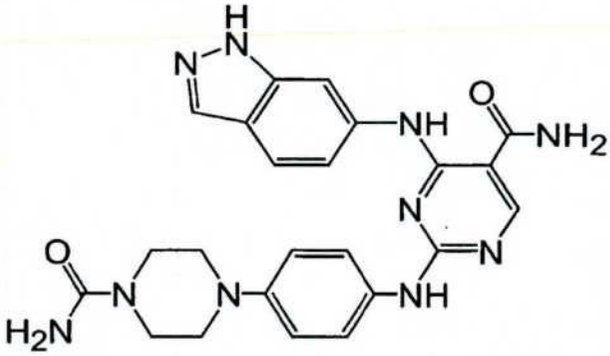
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
632		385.39	386.1	+++
633		385.39	386.1	+++
634		472.51	473.2	+++

Fig. 6 *(Folha 2)*

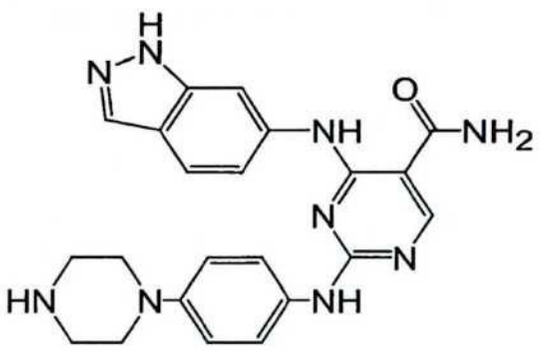
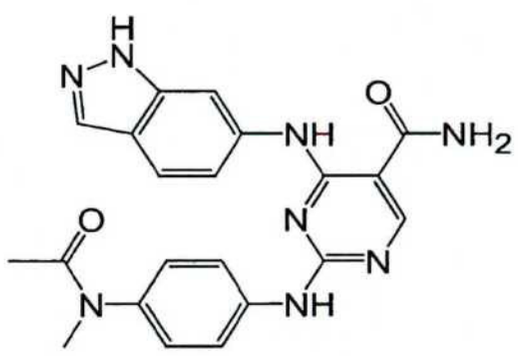
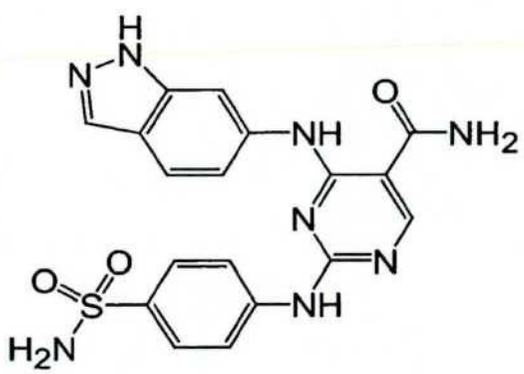
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
635		429.49	430.2	++
636		416.45	417.2	++
637		424.44	425.1	+++

Fig. 6 *(Folha 3)*

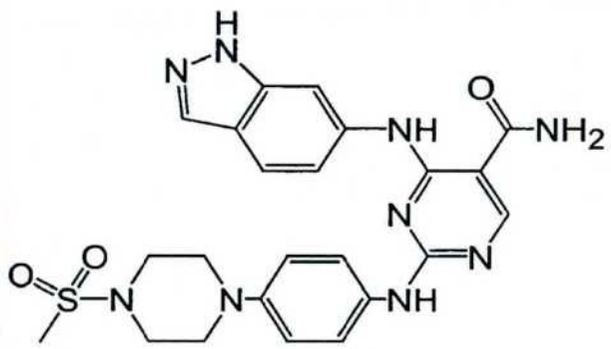
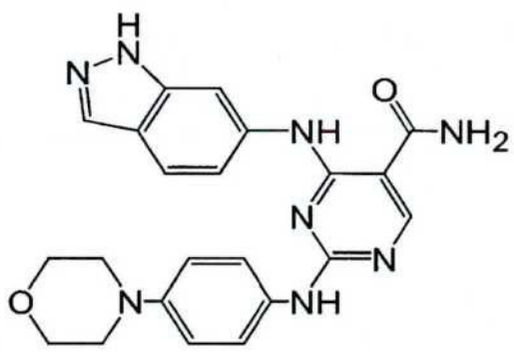
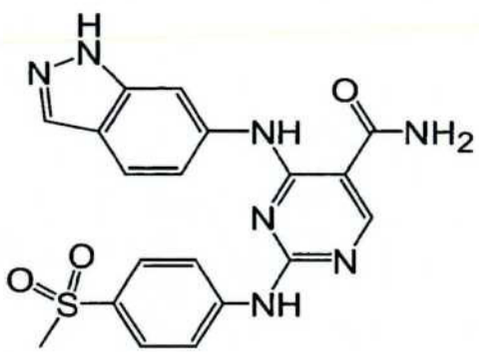
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
638		507.58	508.2	++
639		430.47	431.2	++
640		423.46	424.1	++

Fig. 6 *(Folha 4)*

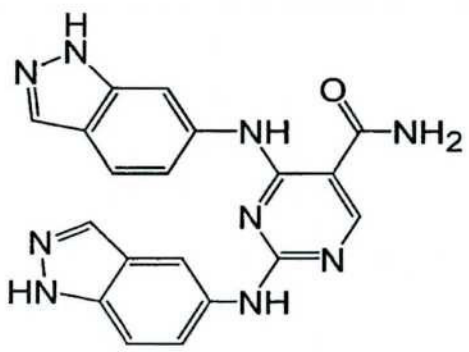
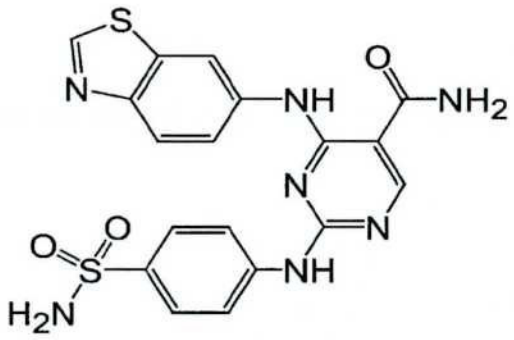
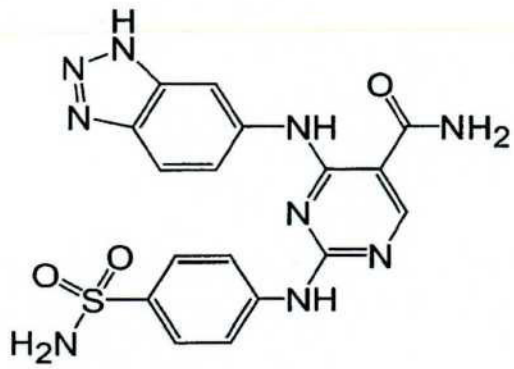
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
641		385.39	386.1	+++
642		441.49	442.1	++
643		425.43	426.1	++

Fig. 6 *(Folha 5)*

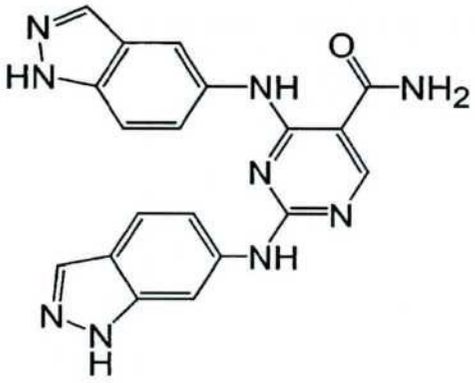
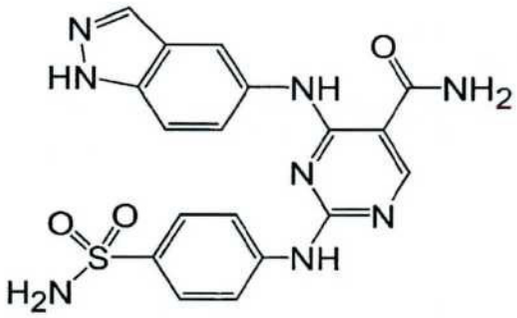
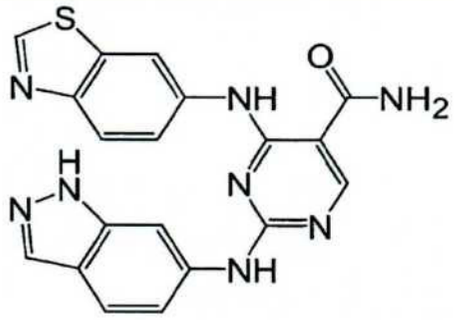
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
644		385.39	386.2	+++
645		424.44	425.2	++
646		402.44	403.2	++

Fig. 7A *(Folha 1)*

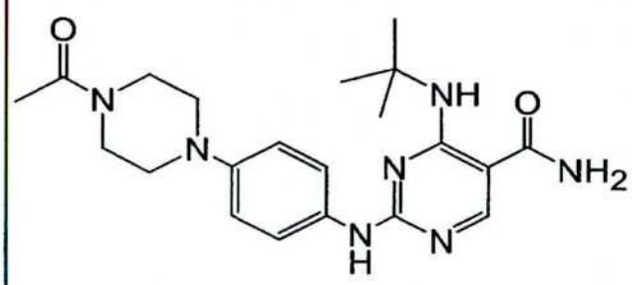
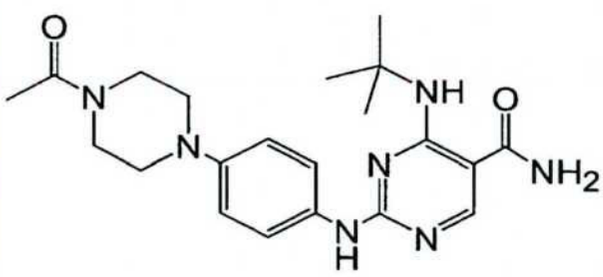
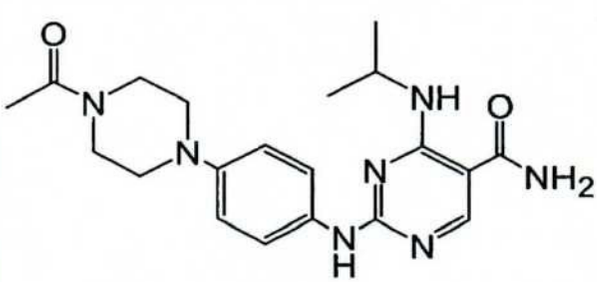
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
647				++
648				++
649				++

Fig. 7A (Folha 2)

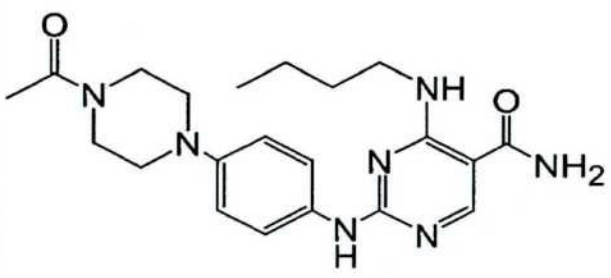
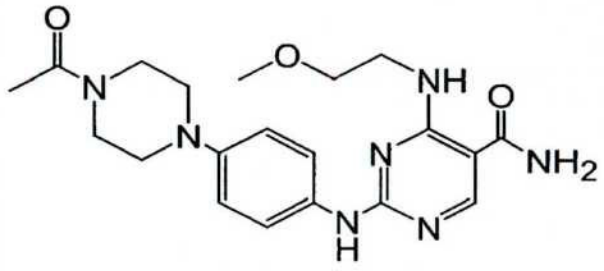
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
650				++
651				++
652				++

Fig. 7A (Folha 3)

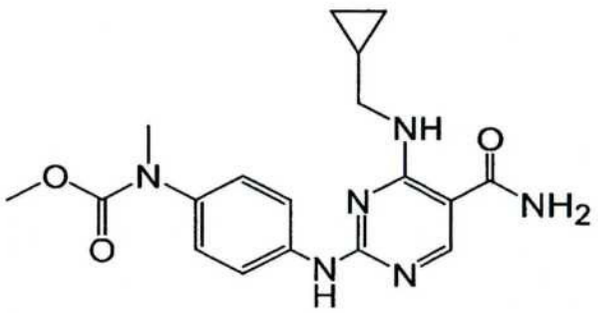
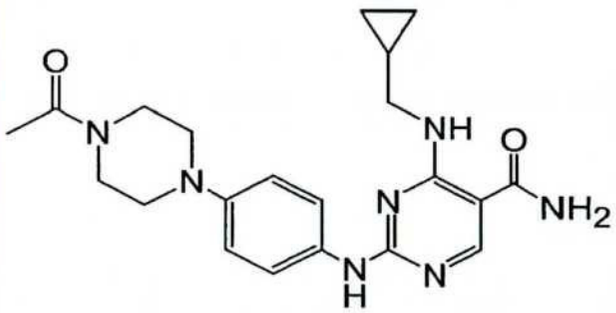
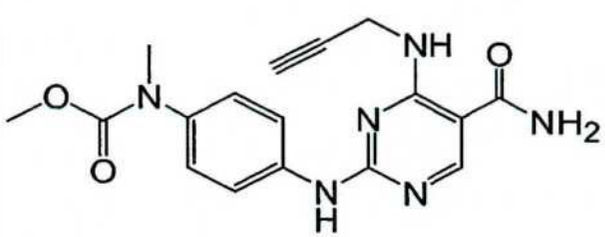
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
653				0.517
654				++
655				++

Fig. 7A (Folha 4)

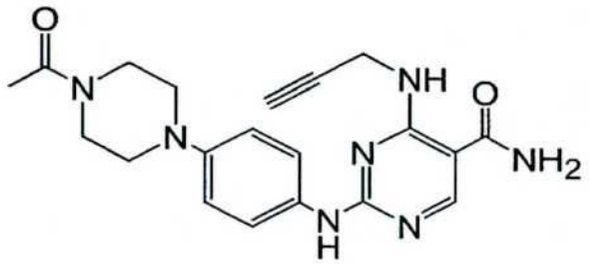
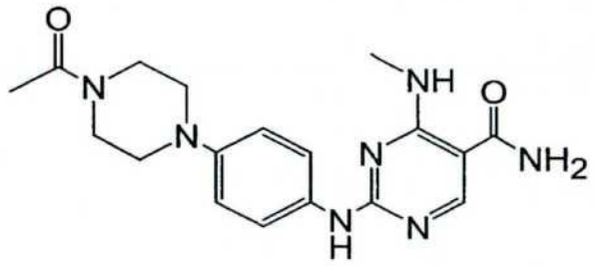
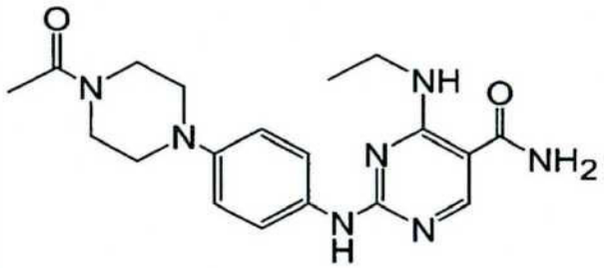
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
656				++
657				++
658				++

Fig. 7A (Folha 5)

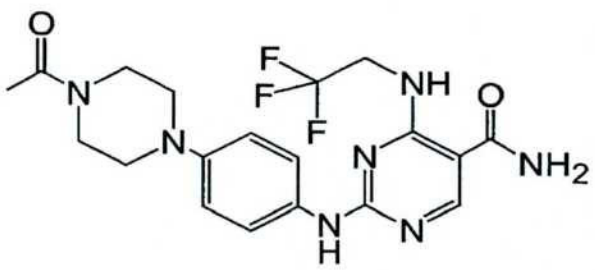
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
659				++
660				+
661				+

Fig. 7A (Folha 6)

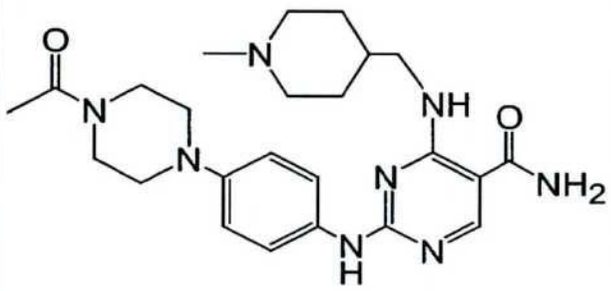
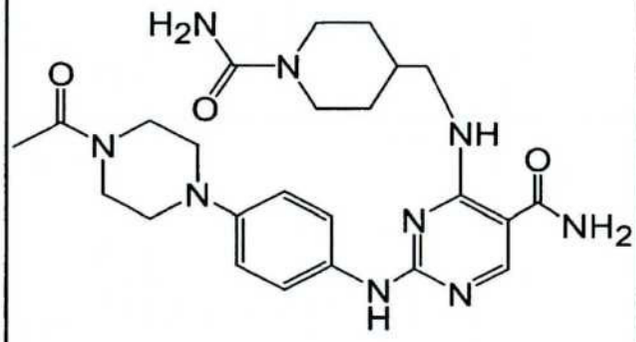
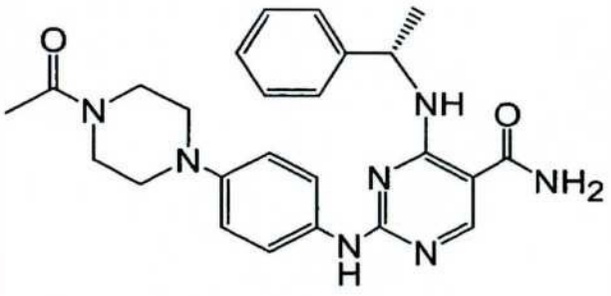
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
662				++
663				++
664				++

Fig. 7A (Folha 7)

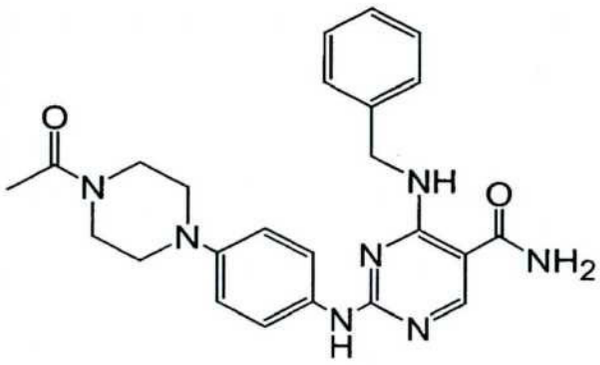
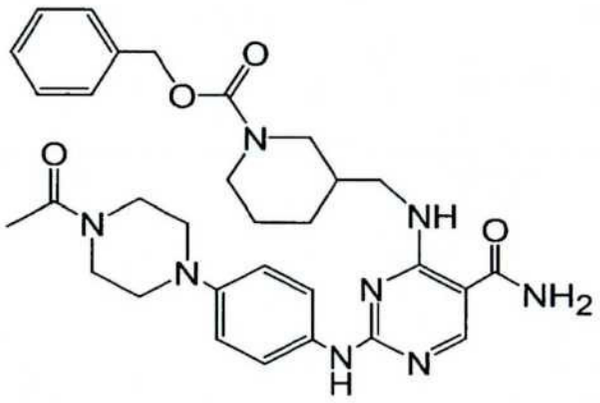
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
665				++
666				+
667				+++

Fig. 7A (Folha 8)

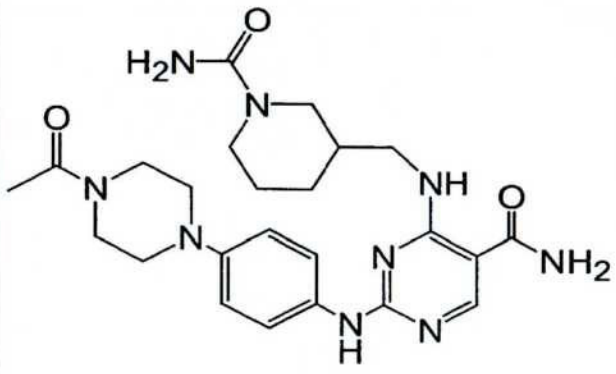
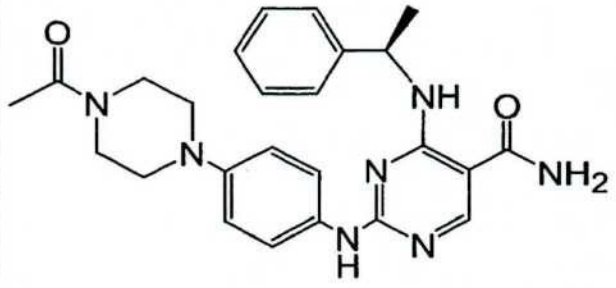
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
668				++
669				+
670				+

Fig. 7A (Folha 9)

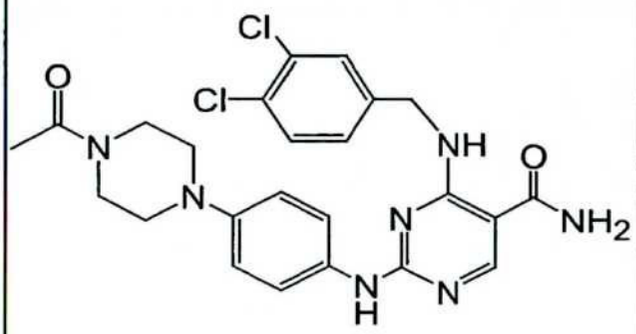
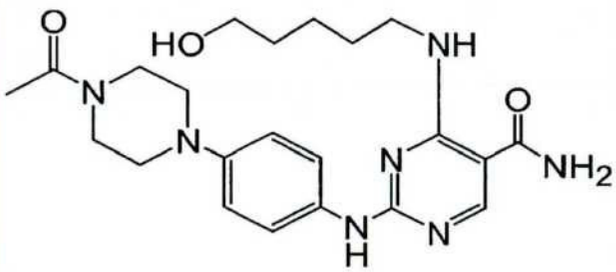
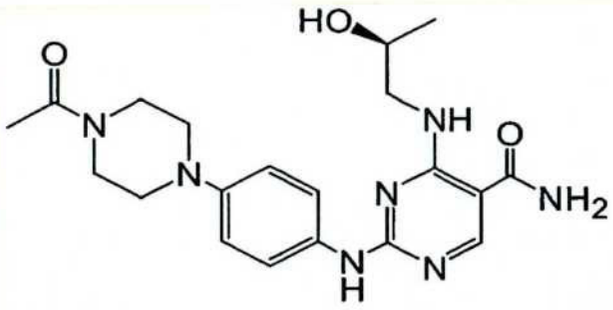
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
671				+
672				++
673				++

Fig. 7A(*Folha 10*)

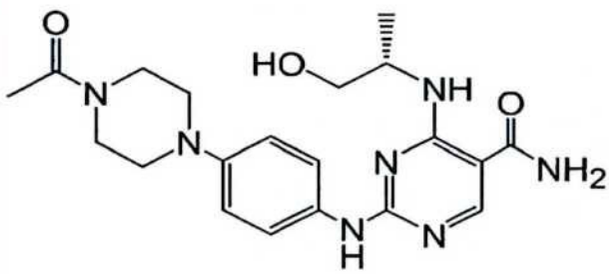
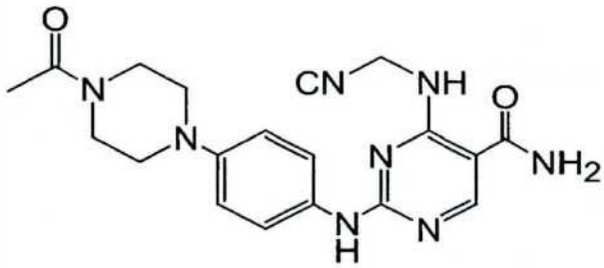
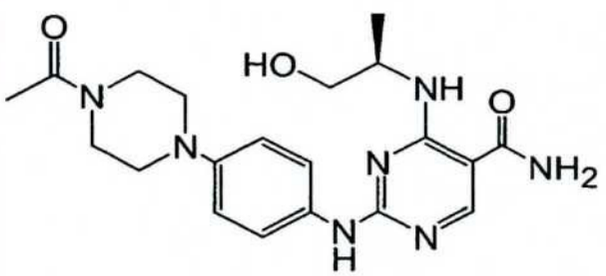
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
674				++
675				++
676				++

Fig. 7A(*Folha 11*)

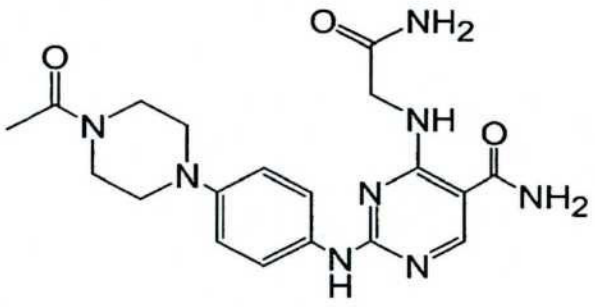
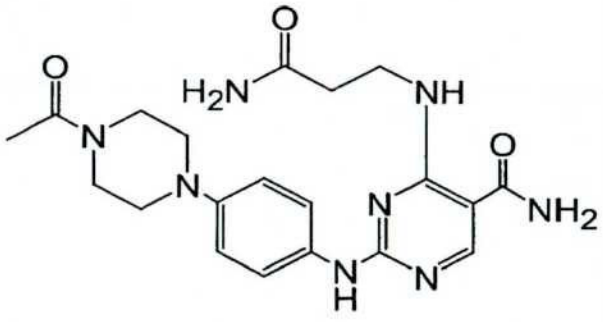
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
677				+
678				++
679				++

Fig. 7A(*Folha 12*)

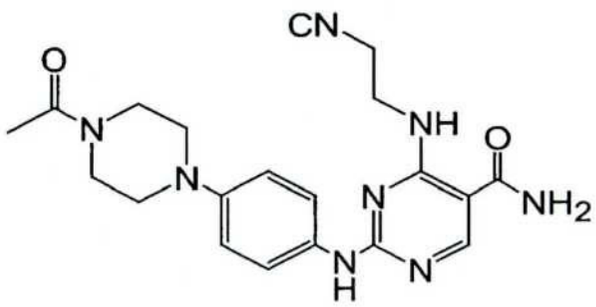
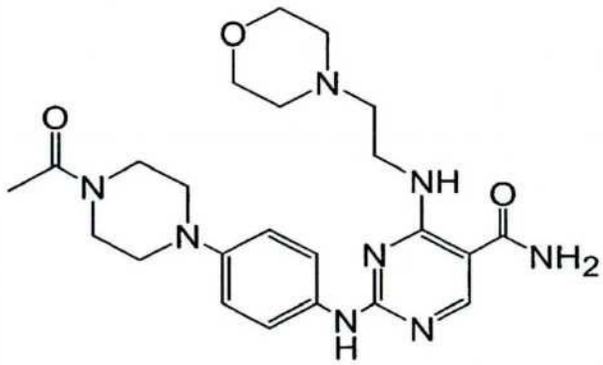
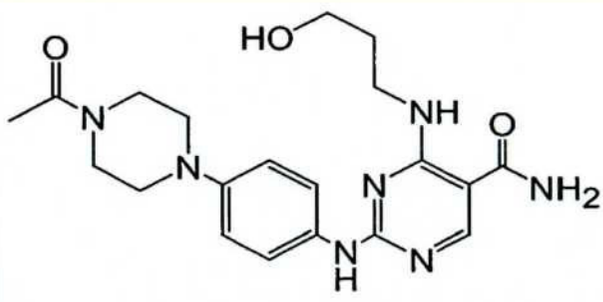
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
680				++
681				+
682				++

Fig. 7A(*Folha 13*)

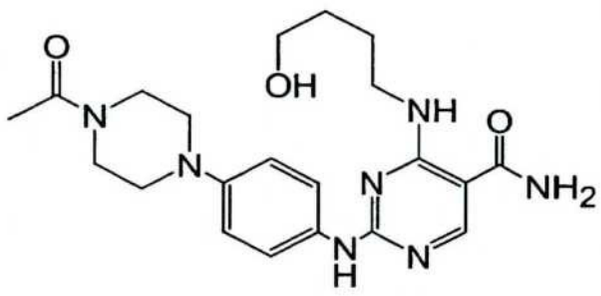
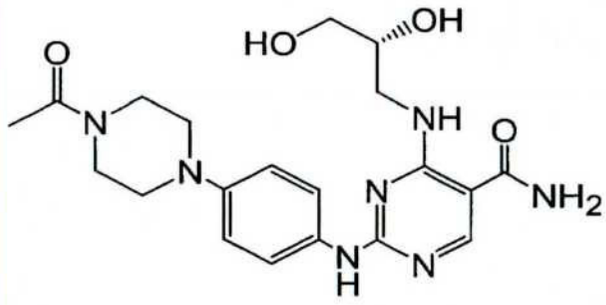
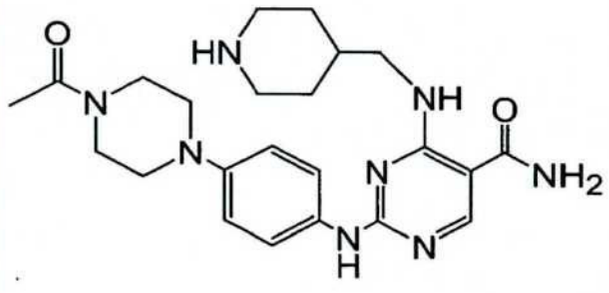
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
683				++
684				++
685				+++

Fig. 7A(*Folha 14*)

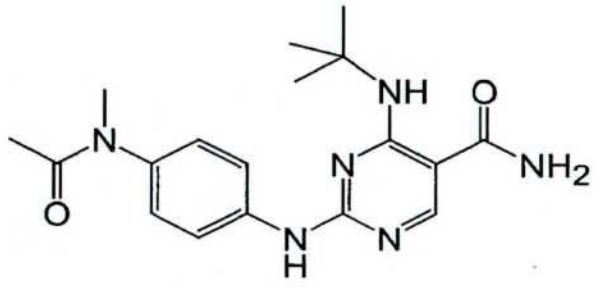
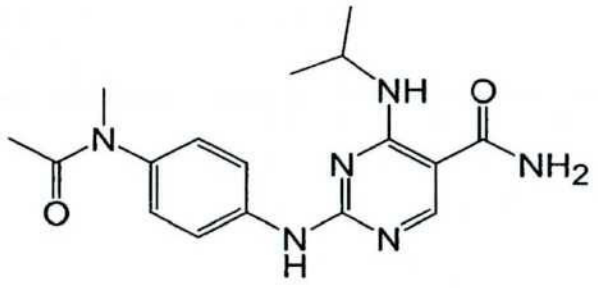
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
686		356.43	357.2	++
687		342.403	343	++
688		356.43	357.2	++

Fig. 7A(*Folha 15*)

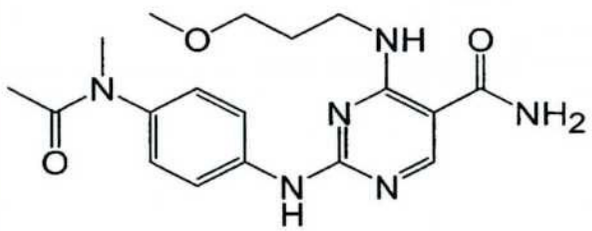
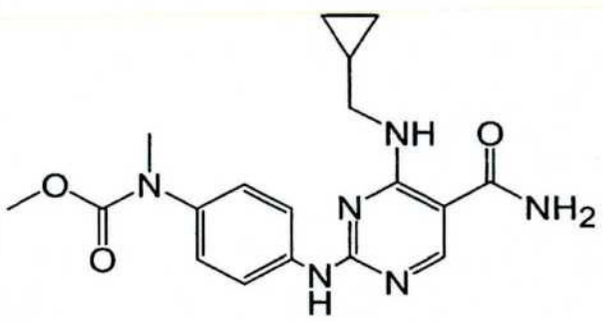
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
689		358.402	359	++
690		372.429	373	++
691		370.413	371.2	++

Fig. 7A(*Folha 16*)

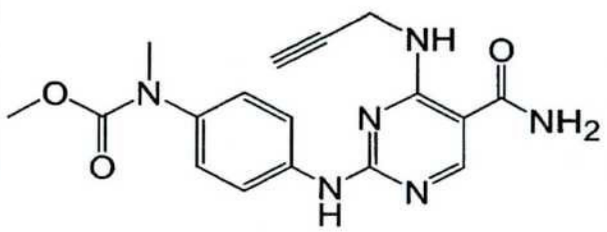
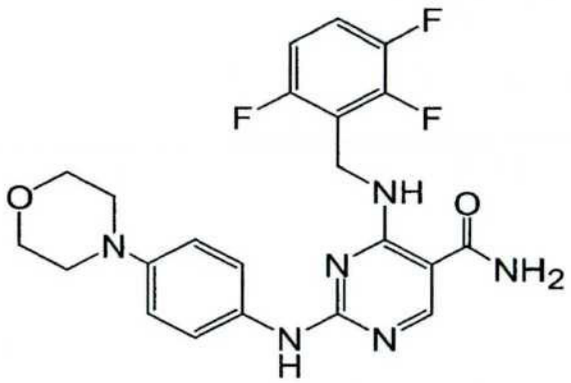
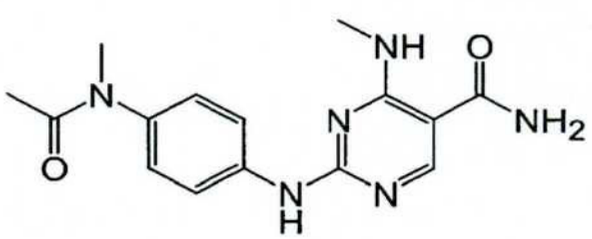
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
692		354.37	355.2	++
693		458.444	459	++
694		314.349	315.2	++

Fig. 7A(*Folha 17*)

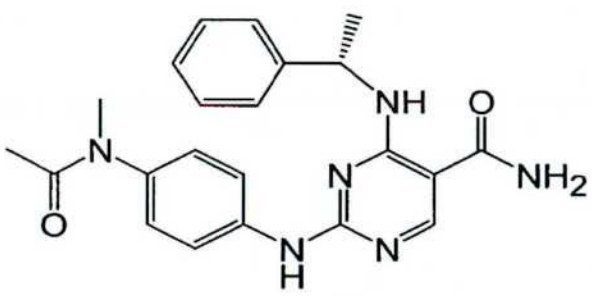
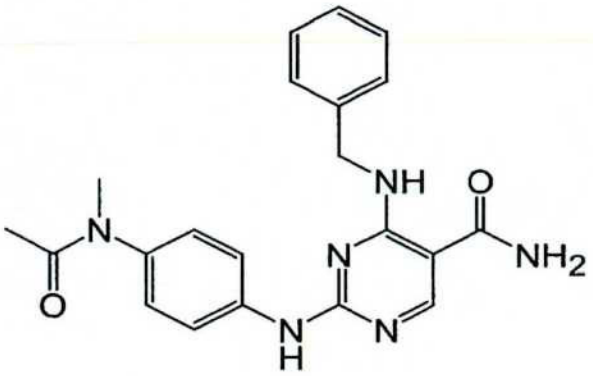
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
695		328.376	329.2	++
696		404.474	M+1= 405	++
697		390.447	391	++

Fig. 7A(*Folha 18*)

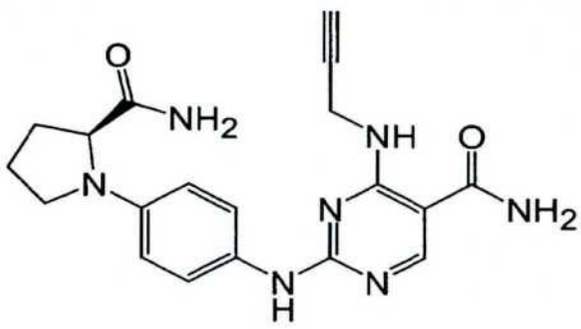
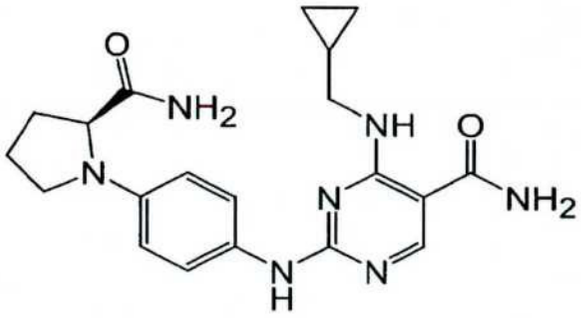
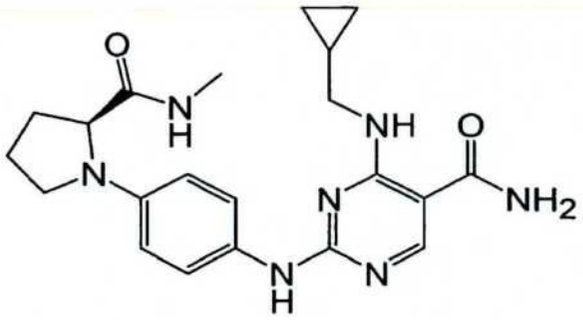
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
698		379.424	380	++
699		395.467	396	++
700		409.494	411	++

Fig. 7A(*Folha 19*)

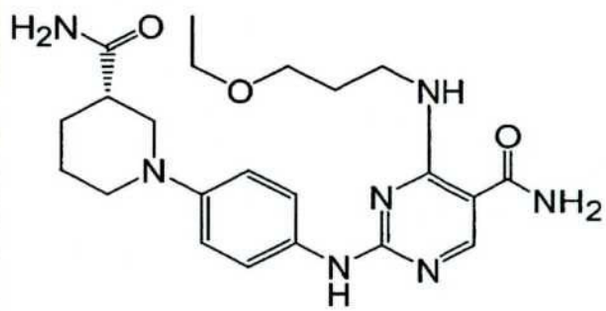
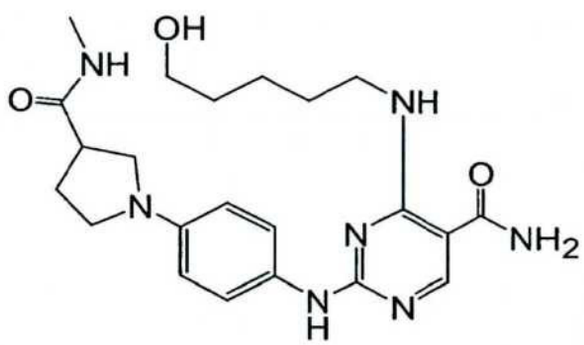
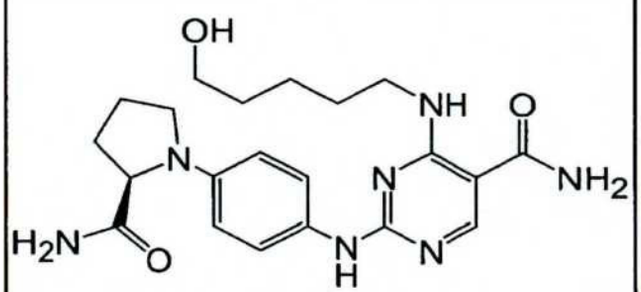
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
701		441.536	442.6	++
702		441.536	ES(+) MS [M+1]= 442	++
703		427.509	ES(+) MS [M+1]= 428	++

Fig. 7A(*Folha 20*)

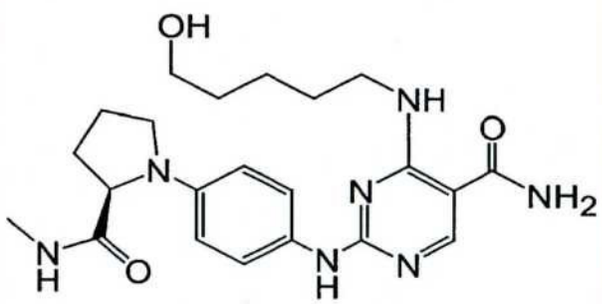
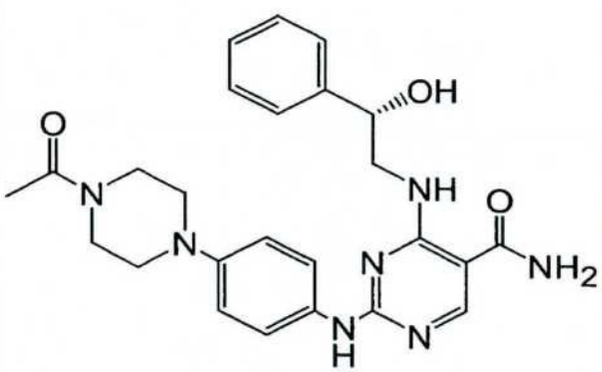
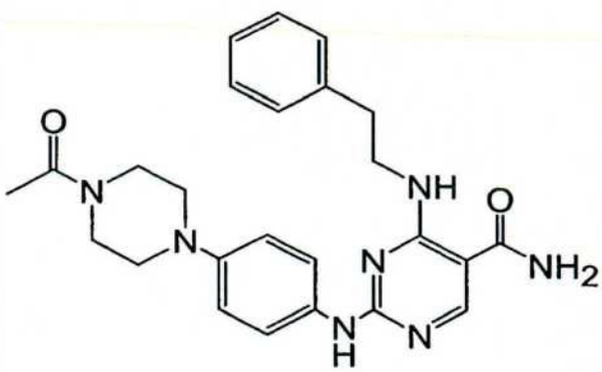
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
704		441.536	ES(+) MS [M+1]= 442	++
705		475.553	476.4	++
706		459.554	460.4	++

Fig. 7A(*Folha 21*)

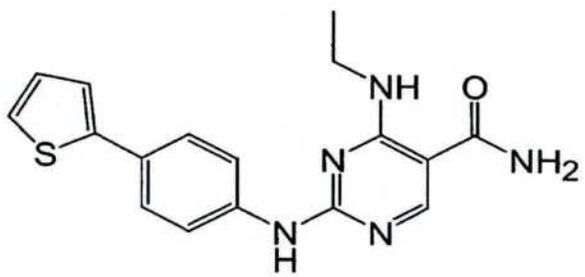
Exemplo Nº	Estrutura	MW	MH+	Código IC50 Syk
707		339.421	340.3	++

Fig. 7B (Folha 1)

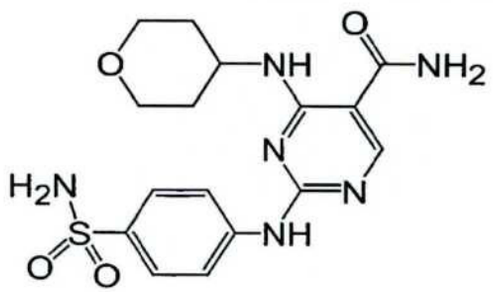
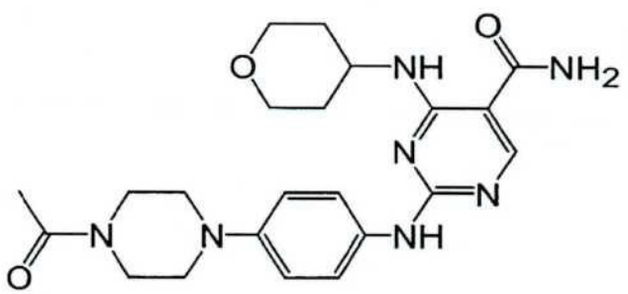
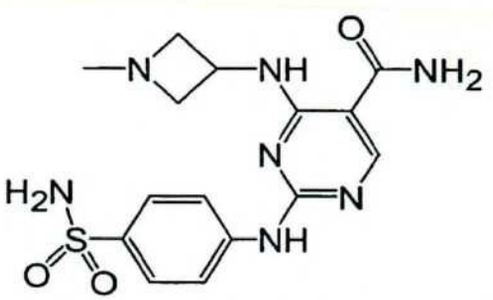
Exemplo Nº	Estrutura	Código IC50 Syk
708		+
709		+
710		+

Fig. 7B *(Folha 2)*

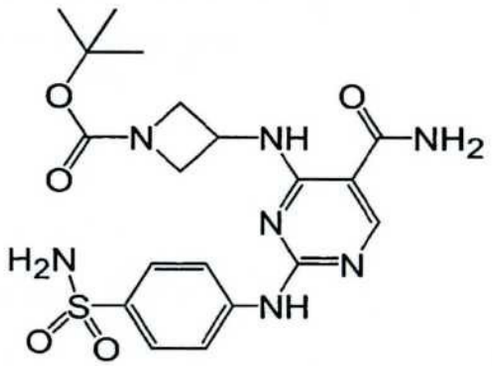
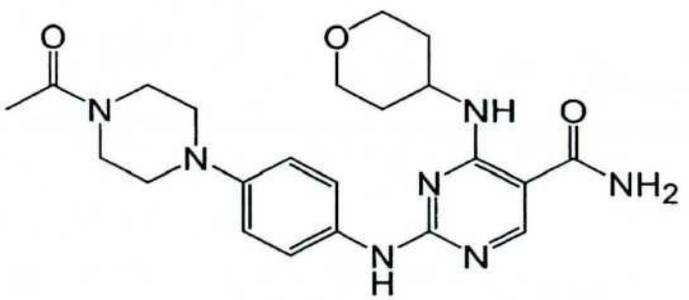
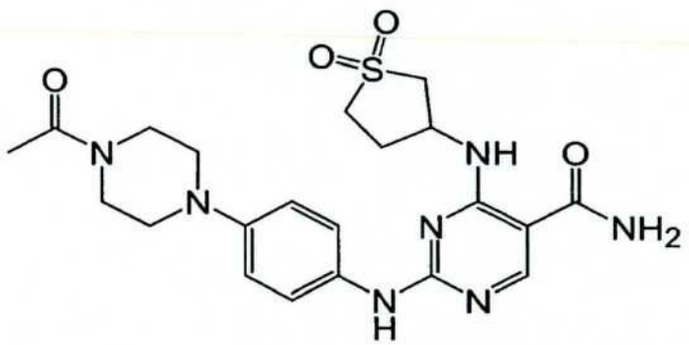
Exemplo Nº	Estrutura	Código IC50 Syk
711		+
712		+
713		+



Fig. 8 (Folha 1)

Fig. 8 (Folha 2)

B

A AMPK(r)
B ARK5(h)
C CHK1(h)
D cKit(D816H)(h)
E cKit(V560G)(h)
F cKit(V654A)(h)
G FGFR1(V561M)(h)
H Flt3(D835Y)(h)
I Flt3(h)
J Flt4(h)
K Fms(h)
L GCK(h)
M Itk(h)
N IAK2(h)
O IAK3(h)
P INK3(h)
Q MARK1(h)
R MELK(h)
S MLK1(h)
T MST1(h)
U MST2(h)
V PAKS
W PAR
X PGDF
Y PDGFRa(V561D)(h)
Z Ret(h)
AA Ret(V804L)(h)
AB Ret(V804M)(h)
AC Rsk2(h)
AD Rsk4(h)
AE Src(T341M)(h)
AF Syk(h)
AG TBK1(h)
AH TSSK1(h)

		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH
①	P459-72	0	17	4	28	11	39	0	46	56	2	5	44	0	0	0	2	0	0	86	6	2	51	0	4	14	20	4	28	0	0	13	87	0	26
②	P505-15	14	0	11	45	25	46	9	66	62	12	16	22	0	12	4	3	8	5	39	2	10	61	5	36	16	28	12	34	33	0	34	98	4	18
③	P420-89	91	97	83	95	95	97	98	97	83	93	91	81	89	98	93	85	92	99	98	95	96	79	90	88	94	93	95	98	83	85	93	88	94	38

① Ex. 596 Syk IC50 = 43 nM
% de Inibição a 300 nM

② Ex. 587 Syk IC50 = 46 nM
% de Inibição a 300 nM

③ P-420-89 Syk IC50 = 31 nM
% de Inibição a 300 nM

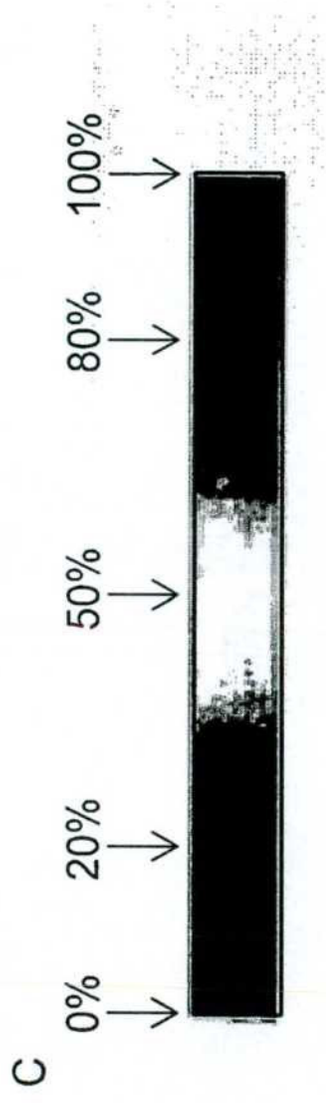


Fig. 8 (Folha 3)

Fig. 9 *(Folha 1)*

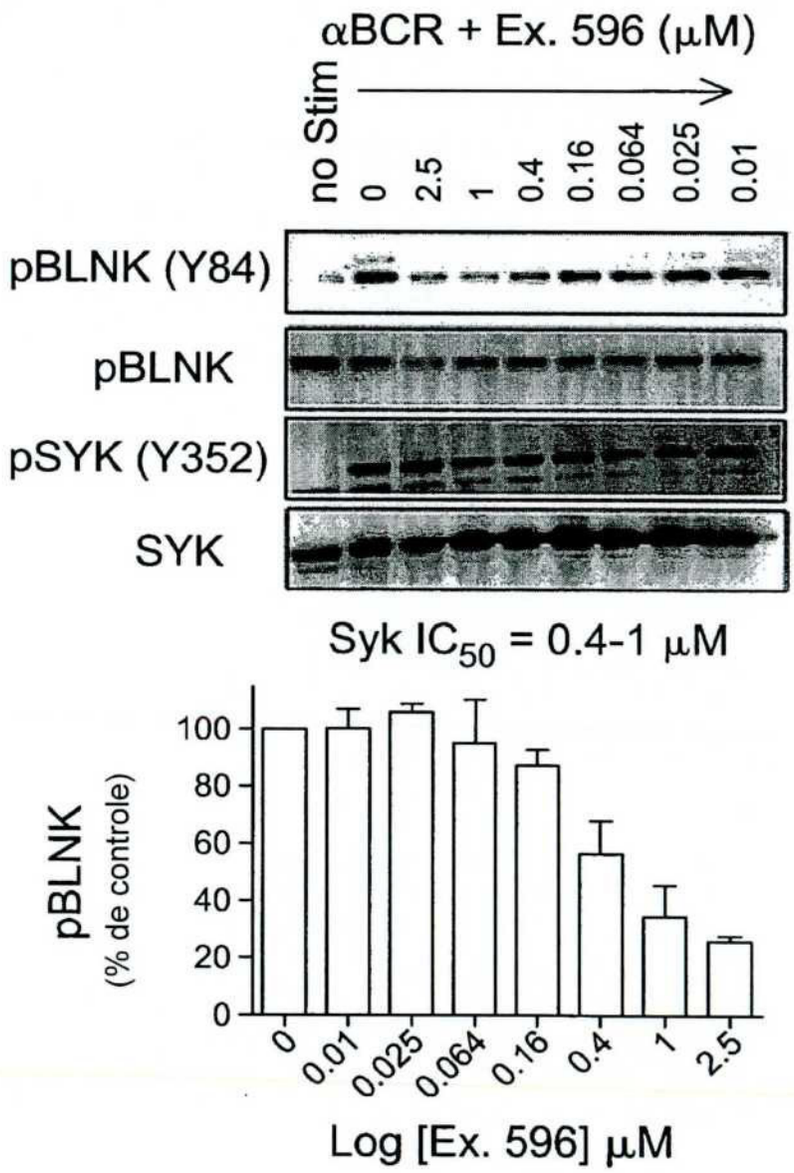

αBCR + Ex. 596 (μM)
no Stim
0
2.5
1
0.4
0.16
0.064
0.025
0.01
pBLNK (Y84)
pBLNK
pSYK (Y352)
SYK
Syk IC50 = 0.4-1 μM
pBLNK
(% de controle)
100
80
60
40
20
0
0
0.01
0.025
0.064
0.16
0.4
1
2.5
Log [Ex. 596] μM

Fig. 9 *(Folha 2)*

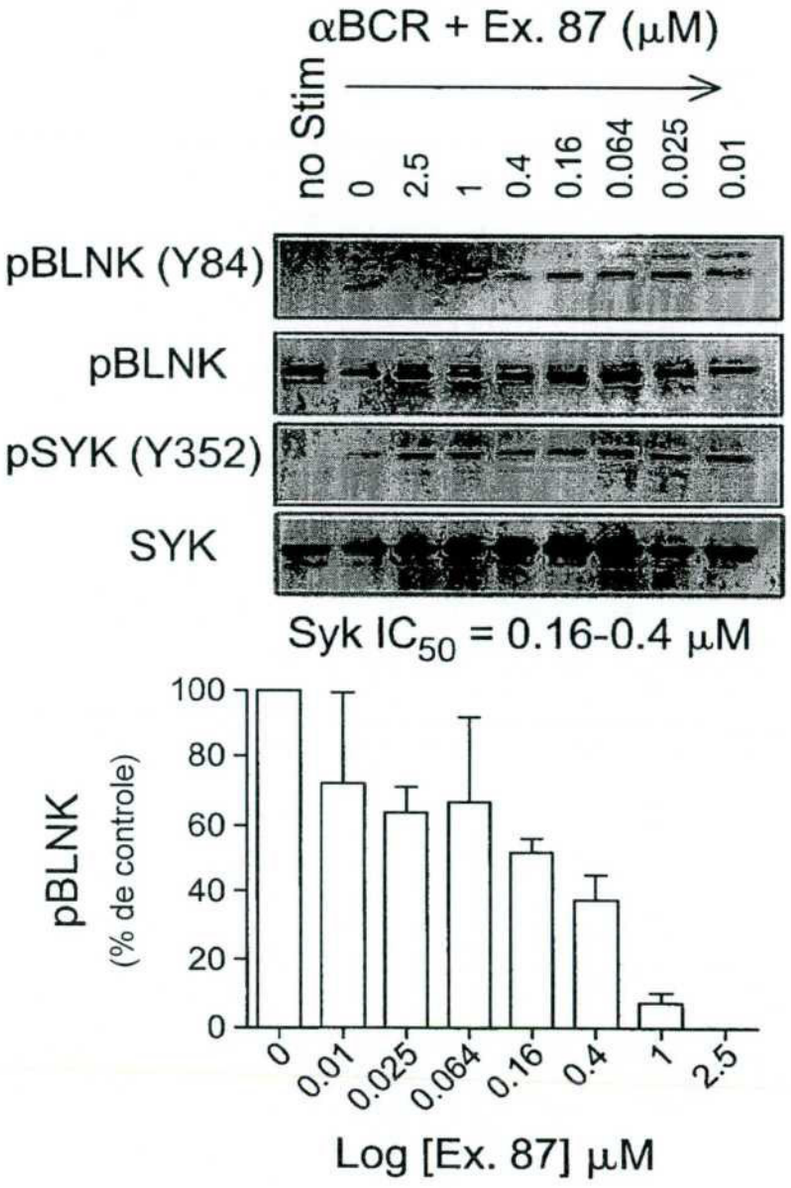

αBCR + Ex. 87 (μM)
no Stim
0
2.5
1
0.4
0.16
0.064
0.025
0.01
pBLNK (Y84)
pBLNK
pSYK (Y352)
SYK
Syk IC50 = 0.16-0.4 μM
pBLNK
(% de controle)
100
80
60
40
20
0
0
0.01
0.025
0.064
0.16
0.4
1
2.5
Log [Ex. 87] μM

Fig. 9 *(Folha 3)*

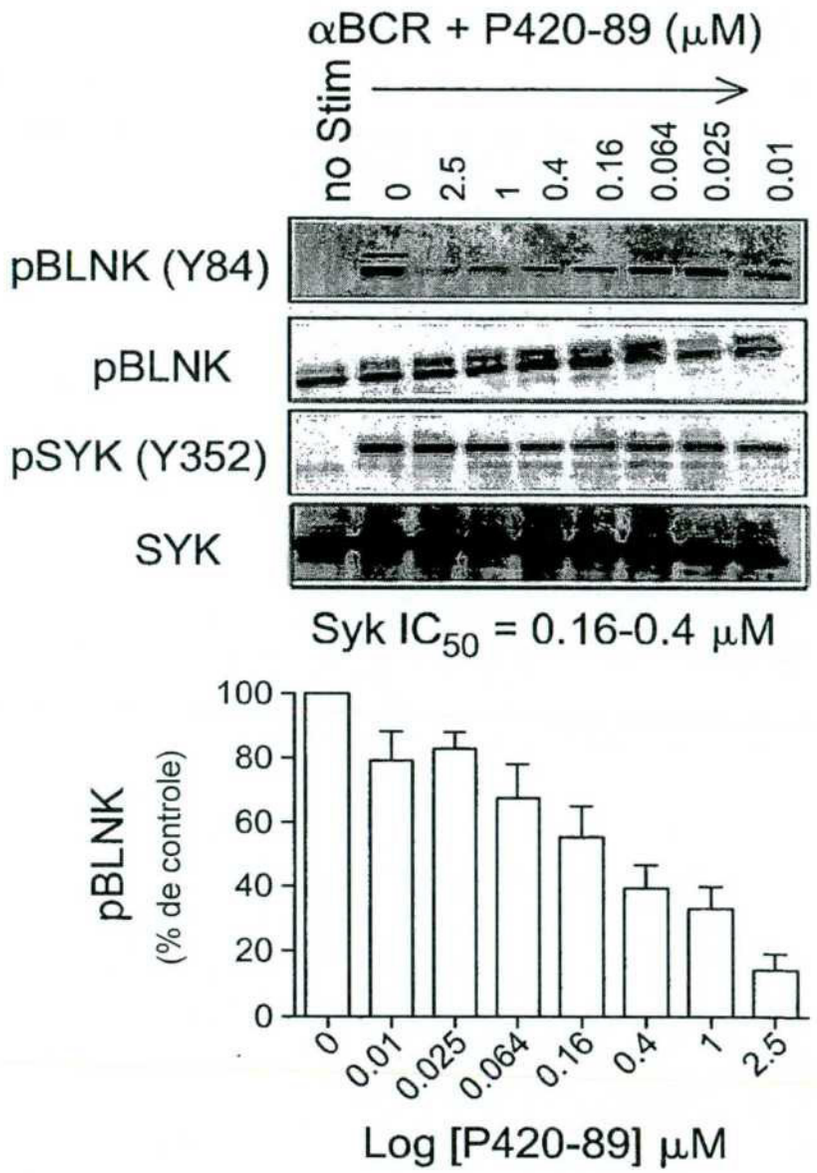

αBCR + P420-89 (μM)
no Stim
0
2.5
1
0.4
0.16
0.064
0.025
0.01
pBLNK (Y84)
pBLNK
pSYK (Y352)
SYK
Syk IC50 = 0.16-0.4 μM
pBLNK
(% de controle)
100
80
60
40
20
0
0
0.01
0.025
0.064
0.16
0.4
1
2.5
Log [P420-89] μM

Fig 10 (Folha 1)

Sinalizando BCR

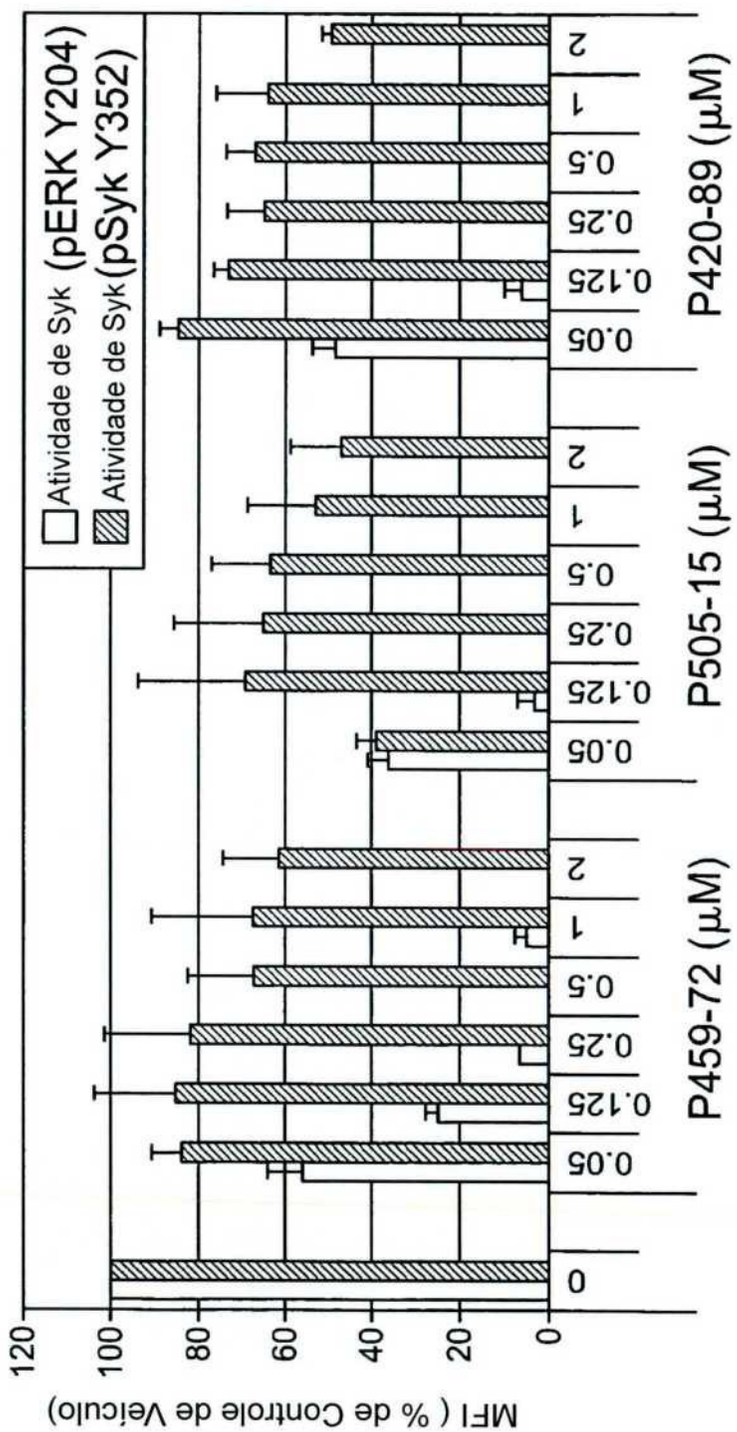


Fig 10 (Folha 2)

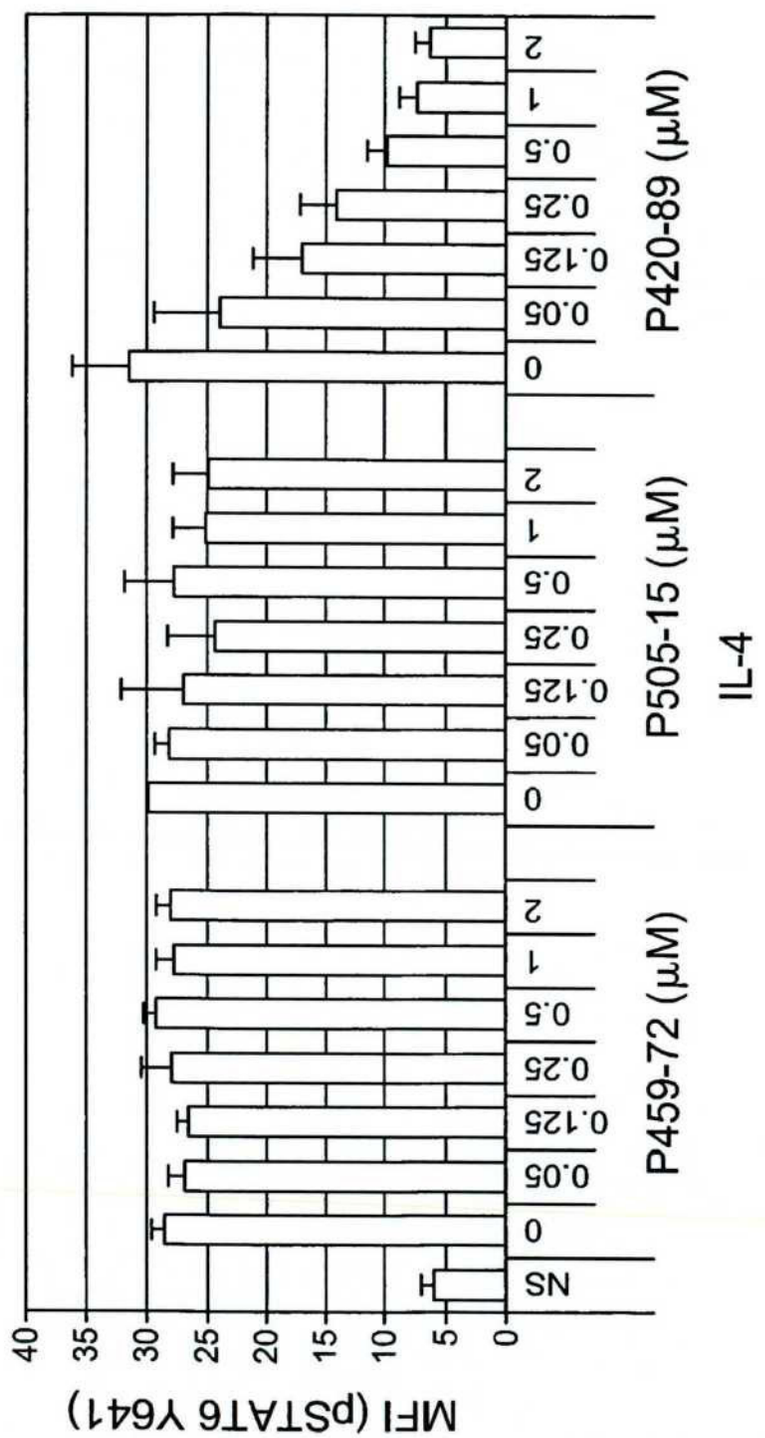


Fig. 11 *(Folha 1)*

A

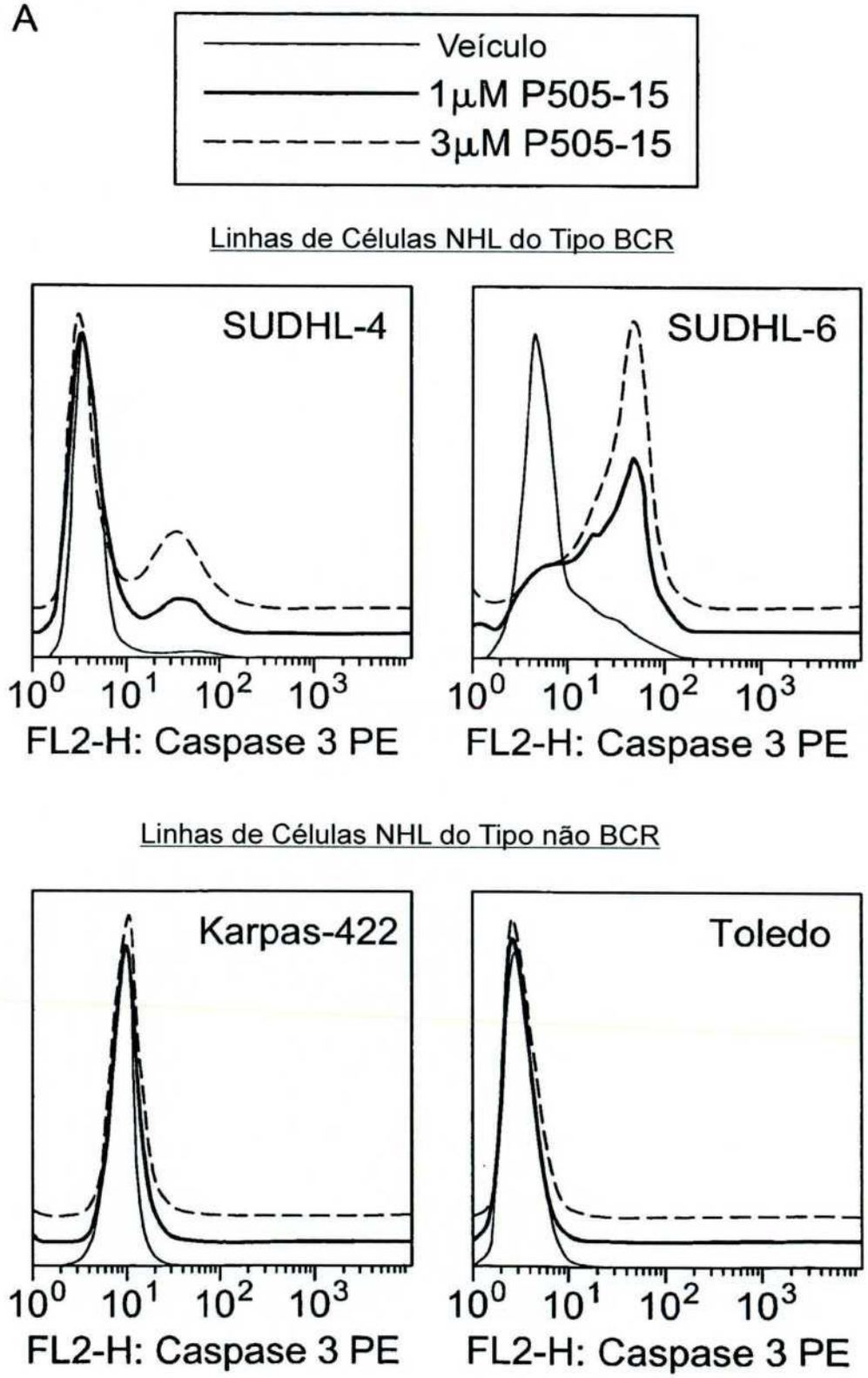


Fig 11 (Folha 2)

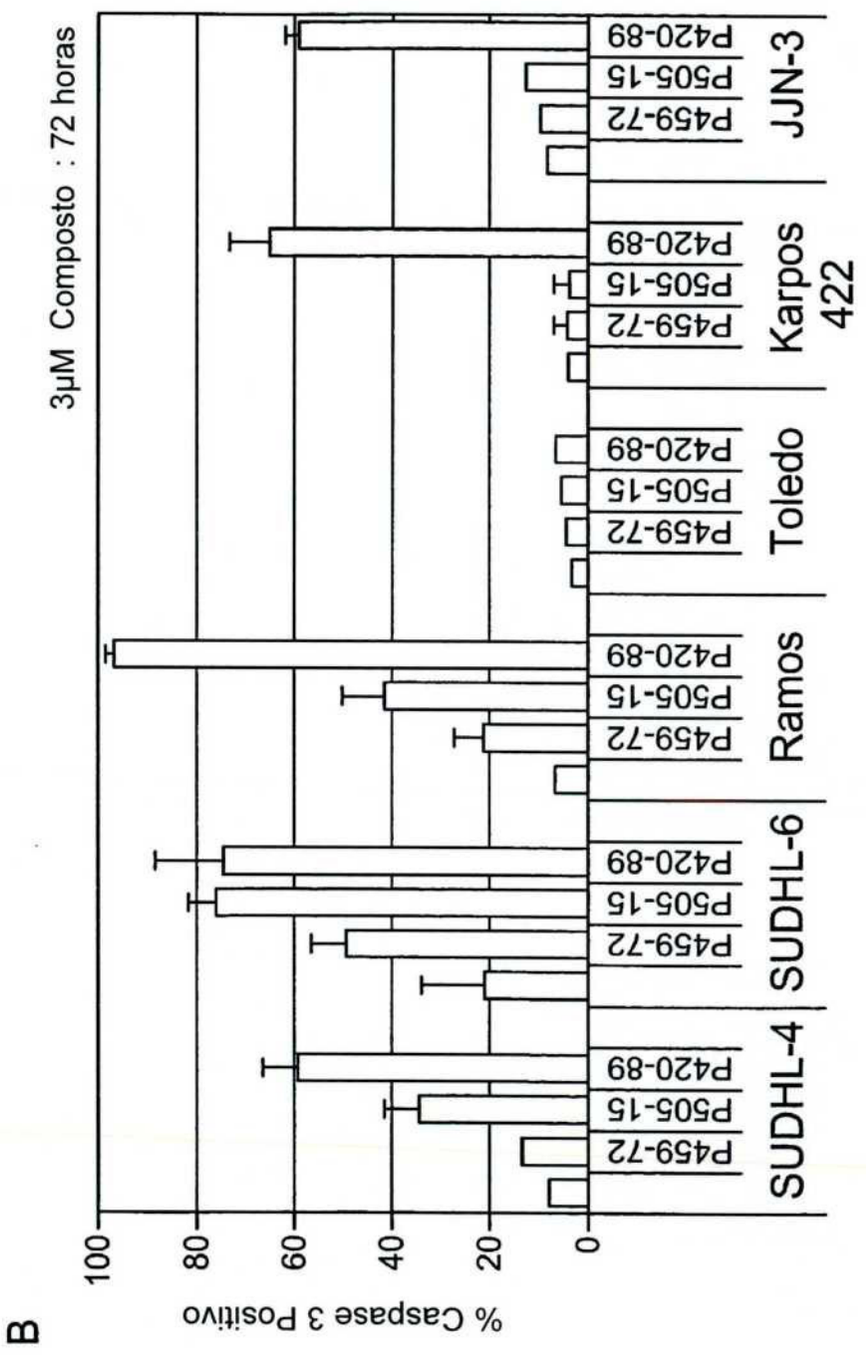


Fig. 11 *(Folha 3)*

C

	IC50 (μM) média ± SD		
Composto	SUDHL-4	SUDHL-6	Toledo
596(Syk)	5.4 ± 1.8	2.6 ± 1.4	38 ± 19
Exemplo 87(Syk)	1.8 ± 0.7	1.1 ± 0.4	9.3 ± 4.0
Exemplo (Syk/JAK)	1.8 ± 0.6	0.9 ± 0.3	9.3 ± 5.4

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE 2,6-DIAMINO-PIRIMIDIN-5-IL-CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE SYK OU JAK QUINASES, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE SYK, JAK QUINASE OU UM SINAL DE VIA DE TRANSDUÇÃO MEDIADA AO MENOS POR ATIVIDADE DE SYK OU JAK, E KIT".**

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I-II e tautômeros, sais estereoisômeros dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis que são inibidores de syk e/ou JAK quinase. A presente invenção é também dirigida para os intermediáros usados na preparação de tais compostos, a preparação de tais compostos, composições farmacêuticas contendo tais compostos, métodos de inibição da atividade de syk e/ou JAK quinase, métodos de inibição de agregação de plaquetas, e métodos para prevenir ou tratar um número de condições mediadas, pelo menos em parte, pela atividade de syk e/ou JAK quinase, tais como doença cardiovascular, doença inflamatória, doença autoimune e doença de células proliferativas, trombose, alergia, asma, artrite reumatoide, leucemia ou linfoma de Não Hodgkin.