

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

(21) **PI 0710808-7 A2**

(22) Data de Depósito: 26/04/2007
(43) Data da Publicação: 31/01/2012
(RPI 2143)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/437
A61K 31/5377
A61K 31/44
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARA INIBIR A ATIVIDADE DE RAF EM UMA CÉLULA, IN VITRO OU IN VIVO, PARA INIBIR PROLIFERAÇÃO CELULAR, IN VITRO OU IN VIVO E PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E, USO DE UM COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 26/04/2006 GB 0608268.9,
26/04/2006 US 60/745633

(73) Titular(es): Astex Therapeutics Limited, Cancer Research Technology Limited, Institute Of Cancer Research: Royal Cancer Hospital (THE)

(72) Inventor(es): Arnaud Nourry, Caroline Joy Springer, Dan Niculescu-Du Vaz, Delphine Menard, Harneb Dijkstra, Ion Niculescu-Duvaz, Lawrence Davies, Richard Malcom Marais

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007001534 de
26/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/125330de
08/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARA INIBIR A ATIVIDADE DE RAF EM UMA CÉLULA, IN VITRO OU IN VIVO, PARA INIBIR PROLIFERAÇÃO CELULAR, IN VITRO OU IN VIVO, E PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E, USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção diz respeito a certos compostos de imidazo [4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo [4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos, que, inter alia, inibem a atividade de RAF (por exemplo, B RAF), inibem a proliferação celular, tratam o câncer, etc., e mais particularmente aos compostos das fórmulas: em que: J é independentemente -O- ou -NR^{Ni}-; R^{Ni} se presente, é independentemente -H ou um substituinte; R é independentemente -H ou um substituinte; Y é independentemente -CH= ou -N=; Q é independentemente -(CH₂)_j-M-(CH₂)_k- em que: j é independentemente 0,1 ou 2; k é independentemente 0,1, ou 2; j + k é 0, 1, ou 2; M é independentemente O-, -S-, -NH-, -NMe- ou -CH₂-; cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um substituinte; e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser CH=CH-CH=CH-; e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser CH=CH-CH=CH-; L é independentemente: um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções ligadoras; cada porção ligadora é independentemente CH₂-, -NR^N-, -C(=X)- ou -S(=O) 2-; ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-, ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-, ou: exatamente uma porção ligadora é -C(=X)- e nenhuma porção ligadora é S(=O) 2, ou: exatamente uma porção ligadora é S(=O) 2 e nenhuma porção ligadora é -C(=X)-; nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-; X é independentemente =O ou =S; cada R^N é independentemente -H ou um substituinte; A é independentemente: carboarila C₆₋₁₄, heteroarila C₅₋₁₄, carbocíclico C₃₋₁₂, heterocíclico C₃₋₁₂; e é independentemente não substituído ou substituído; e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis. A presente invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e ao uso de tais compostos e composições, tanto in vitro quanto in vivo, para inibir a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF), para inibir a atividade de tirosina quinase de receptor (RTK), para inibir a proliferação celular e no tratamento de doenças e condições que são melhoradas pela inibição de RAF, RTK, etc., condições proliferativas tais como câncer (por exemplo, câncer colorretal, melanoma), etc.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARA INIBIR A ATIVIDADE DE RAF EM UMA CÉLULA, IN VITRO OU IN VIVO, PARA INIBIR PROLIFERAÇÃO CELULAR, IN VITRO OU IN VIVO, E
5 PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E, USO DE UM COMPOSTO”

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido é relacionado ao: Pedido de patente do Reino Unido número 0608268,9 depositado em 26 de abril de 2006 e pedido de
10 patente dos Estados Unidos número 60/745.633 depositado em 26 de abril de 2006; os conteúdos de cada um dos quais são aqui incorporados por sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção pertence no geral ao campo dos
15 compostos terapêuticos para tratar condições proliferativas, câncer, etc. e mais especificamente a certos compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos que, *inter alia*, inibem a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF). A presente invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e ao
20 uso de tais compostos e composições, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, para inibir a atividade de RAF (por exemplo, BRAF), para inibir a atividade de tirosina cinase receptora (RTK), para inibir a proliferação celular e no tratamento de doenças e condições que são melhoradas pela inibição de RAF, RTK, etc., condições proliferativas tais como câncer (por exemplo, câncer colorretal,
25 melanoma), etc.

FUNDAMENTOS

Várias patentes e publicações são aqui citadas de modo a descrever e divulgar mais completamente a invenção e o estado da técnica a qual a invenção pertence. Cada uma destas referências é aqui incorporada por

referência em sua totalidade na presente divulgação, no mesmo grau como se cada referência individual fosse específica e individualmente indicada como sendo incorporada por referência.

Por todo este relatório descritivo, incluindo as reivindicações que seguem, a menos que o contexto requiera de outro modo, a palavra “compreender,” e variações tais como “compreender” e “que compreende,” será entendido implicar a inclusão de um número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapa estabelecidos mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Deve ser mencionado que, como usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um,” “uma,” e “o”, “a” incluem referentes plurais a menos que o contexto claramente dite de outro modo. Assim, por exemplo, referência a “um carregador farmacêutico” inclui misturas de dois ou mais de tais carregadores e outros.

As faixas são muitas vezes aqui expressadas como de “cerca de” um valor particular, e/ou de “cerca de” um outro valor particular. Quando uma tal faixa é expressada, uma outra forma de realização inclui

do valor particular e/ou ao outro valor particular. Similarmente, quando os valores são expressados como aproximações, pelo uso do “cerca de,” antecedente será entendido que o valor particular forma uma outra forma de realização.

RAF, Condições Proliferativas e Câncer

As mutações em genes que direta ou indiretamente controlam o crescimento e diferenciação celulares são no geral consideradas ser a causa principal de câncer. Os tumores malignos desenvolvem-se através de uma série de mudanças escalonadas, progressivas que levam à perda das características de controle do crescimento das células cancerosas, i.e., a proliferação desregulada contínua, a capacidade para invadir tecidos circundantes e a capacidade para metastatizar a sítios de órgãos diferentes.

Estudos *in vitro* cuidadosamente controlados têm ajudado a definir os fatores que caracterizam o crescimento de células normais e neoplásticas e têm levado à identificação de proteínas específicas que controlam o crescimento e a diferenciação celulares.

5 RAF é um alvo a jusante chave para a ras GTPase e medeia a ativação da cascata de MAP cinase consistindo de raf-MEK-ERK. ERK ativado é uma cinase que subsequente alveja várias proteínas responsáveis pela mediação, entre outras coisas, das funções de crescimento, sobrevivência e transcricionais do caminho. Estes incluem os fatores de
10 transcrição ELK1, C-JUN, a família Ets (incluindo Ets 1, 2 e 7) e a família FOS. O caminho da transdução de sinal ras-raf-MEK-ERK é ativado em resposta a muitos estímulos celulares incluindo fatores de crescimento tais como EGF, PDGF, KGF etc. Porque o caminho é um alvo principal para a ação do fator do crescimento, a atividade de raf-MEK-ERK foi descoberta ser
15 supra-regulada em muitos tumores dependentes de fator. A observação de que cerca de 20 % de todos os tumores sofreram uma mutação ativadora em uma das proteínas ras indica que o caminho é mais amplamente importante na tumorigênese. Existe evidência crescente de que as mutações ativadoras em outros componentes do caminho também ocorram em tumores humanos. Isto
20 é verdadeiro para RAF.

A família de oncogene RAF inclui três genes altamente conservados chamados de A-RAF, B-RAF e C-RAF (também chamados de Raf-1). Os genes RAF codificam proteína cinases que são consideradas desempenhar papéis reguladores importantes em processos de transdução de
25 sinal que regulam a proliferação celular. Os genes RAF codificam proteína cinases específicas de serina-treonina altamente conservadas, que são recrutadas para a membrana plasmática a seguir da ligação direta às proteínas que ligam Guanina-nucleotídeo pequenas Ras e este é o evento iniciador na ativação de RAF. As proteínas RAF são parte de um caminho de transdução

de sinal acreditado consistir de tirosina cinases receptoras, p21 Ras, cinases de proteína RAF, Mek1 (ativador de ERK ou MAPKK) cinases e ERK (MAPK) cinases, que por fim fosforila diversos substratos celulares, incluindo fatores de transcrição. A sinalização através deste caminho pode mediar a diferenciação, proliferação ou transformação oncogênica em contextos celulares diferentes. Assim, acredita-se que as RAF cinases desempenhem um papel fundamental no caminho da transdução de sinal celular normal, ligando uma multidão de fatores de crescimento aos seus efeitos de rede, proliferação celular. Porque as proteínas RAF são efetores a jusante diretos da função de proteína ras, acredita-se que as terapias direcionadas contra as RAF cinases sejam úteis no tratamento de tumores dependentes de ras.

As RAF cinases são diferencialmente reguladas e expressadas; a C-RAF é a mais completamente caracterizada e é expressada em todos os órgãos e em todas as linhagens de célula que foram examinadas. A-RAF e B-RAF também parecem ser ubíquos, mas são mais altamente expressados em tecidos urogenitais e cerebrais, respectivamente. Porque B-RAF é altamente expressada em tecidos neurais foi uma vez pensado ser limitada a estes tecidos mas foi desde então descoberto ser mais amplamente expressada. Embora todas as proteínas de RAF possam ligar-se a Ras ativo, B-raf é a mais fortemente ativada pelo Ras oncogênico e pode ser o alvo primário de Ras oncogênico nas células transformadas.

Evidência recente indica que a ativação mutacional de B-RAF é encontrada em vários tumores diferentes incluindo mais do que 65 % dos melanomas malignos, mais do que 10 % dos cancers colorretais (Davies, H., *et al.*, 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954; Rajagopalan, H. *et al.*, 2002, Nature, Vol. 418, p. 934), cancers ovarianos (Singer, G., *et al.*, 2003, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 95, pp. 484-486) e cancers da tireóide papilar (Brose, M., *et al.*, 2002, Cancer Res., Vol. 62, pp. 6997-7000; Cohen, Y., *et al.*, 2003,

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, pp. 2876-2878). Uma faixa de mutações B-RAF diferentes foi identificada em tumores diferentes com o mais comum sendo uma mutação V600E na chamada alça de ativação do domínio da cinase (Davies, H., *et al.*, 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954).

5 Outras mutações de B-RAF encontrada associada com cânceres humanos podem não ativar necessariamente B-RAF de modo direto mas supra-regula a atividade do caminho de ras-raf-MEK-ERK pelos mecanismos que não são completamente entendidos mas podem envolver conversação cruzada com outras isoformas de RAF, tais como A-RAF (Wan, 10 P., *et al.*, 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867). Em tais casos, a inibição da atividade de RAF permaneceria um objetivo benéfico no tratamento do câncer.

 Além da ligação entre B-RAF e certos cânceres, existe uma quantidade significativa de evidência para indicar que uma inibição mais 15 ampla da atividade de RAF seria benéfica como uma terapia antitumor. Bloquear o caminho ao nível de B-RAF seria eficaz em contraatacar a supra regulação deste caminho causado pelas mutações ras tumorigênicas e também em tumores que respondem à ação do fator de crescimento por intermédio deste caminho. Evidência genética em *Drosophila* e *C. elegans* 20 indica que os homólogos de RAF são essenciais para as ações dependentes de ras na diferenciação (Dickson, B., *et al.*, 1993, Nature, Vol. 360, pp. 600-603). A introdução de MEK constitutivamente ativo em células NIH3T3 pode ter uma ação transformadora enquanto que a expressão de proteínas MEK negativas dominantes podem suprimir a tumorigenicidade de linhagens de 25 célula transformada com ras (Mansour, S. J., *et al.*, 1994, Science, Vol. 265, pp. 966-970; Cowley, S., *et al.*, 1994, Cell, Vol. 77, pp. 841-852). A expressão de uma proteína raf negativa dominante também foi descoberta inibir a sinalização dependente de ras como a supressão da expressão de raf usando uma construção de oligonucleotídeo de anti-sentido (Koch, W., *et al.*,

1991, Nature, Vol. 349, pp. 426-428; Bruder, T. T., *et al.*, 1992, Genes and Development, Vol. 6, pp. 545-556).

Estas e outras evidências sugerem que a inibição da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) seria benéfica no tratamento de câncer e que a inibição da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) seria particularmente benéfica naqueles cancres contendo uma mutação B-raf constitutivamente ativada.

As funções do caminho de raf-MEK-ERK a jusante de muitos receptores e estímulos indicando um papel amplo na regulação da função celular. Por esta razão inibidores de RAF podem encontrar utilidade em outras condições de doença que são associadas com a supra regulação da via de sinalização deste caminho. O caminho de raf-MEK-ERK é também um componente importante da resposta normal de células não transformadas à ação do fator de crescimento. Portanto os inibidores de RAF podem ser de uso em doenças onde exista proliferação inadequada ou excessiva de tecidos normais. Estas incluem, mas não são limitadas à glomerulonefrite e psoríase. O caminho da sinalização celular do qual RAF é uma parte também foi implicado em distúrbios inflamatórios caracterizados pela proliferação de célula T (ativação e crescimento de célula T), tais como rejeição de enxerto de tecido, choque de endotoxina e nefrite glomerular.

RAF (por exemplo, B-RAF) tem sido mostrado ser um alvo terapêutico válido em distúrbios hiperproliferativos tais como câncer. As versões ativadas de RAF (por exemplo, B-RAF) são capazes de transformar células de mamífero, permitindo que elas adquiram as características de células cancerosas e o crescimento destas células tornam-se dependentes da proteína RAF mutante (por exemplo, B-RAF). A inibição da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) em linhagens de célula de câncer humano que expressam as formas mutantes de RAF (por exemplo, B-RAF) bloqueia o seu crescimento e por fim induz a sua morte.

Angiogênese

As doenças proliferativas crônicas são muitas vezes acompanhadas pela angiogênese profunda, que pode contribuir para ou manter um estado inflamatório e/ou proliferativo ou que leva à destruição de tecido através da proliferação invasiva de vasos sangüíneos. (Folkman, 1997, EXS, Vol. 79, pp. 1-81; Folkman, 1995, Nature Medicine, Vol. 1, pp. 27-31; Folkman e Shing, 1992, J. Biol. Chem., Vol. 267, p. 10931).

A angiogênese é no geral usada para descrever o desenvolvimento de novos vasos sangüíneos ou a sua substituição ou neovascularização. Isto é um processo necessário e fisiológico normal pelo qual a vasculatura é estabelecida no embrião. A angiogênese não ocorre, no geral, na maioria dos tecidos adultos normais, as exceções sendo sítios de ovulação, fluxo menstrual e cicatrização de ferimento. Muitas doenças, entretanto, são caracterizadas pela angiogênese persistente e desregulada. Por exemplo, na artrite, novos vasos sangüíneos capilares invadem a junta e destroem a cartilagem (Colville-Nash e Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., Vol. 51, p. 919). Na diabete (e em muitas doenças oculares diferentes), novos vasos invadem a mácula ou retina ou outras estruturas oculares e muitas causam cegueira (Brooks *et al.*, 1994, Cell, Vol. 79, p. 1157). O processo da aterosclerose tem sido ligado à angiogênese (Kahlon *et al.*, 1992, Can. J. Cardiol., Vol. 8, p. 60). O crescimento de tumor e a metástase foram descobertos serem dependentes da angiogênese (Folkman, 1992, Câncer Biol., Vol. 3, p. 65; Denekamp, 1993, Br. J. Rad., Vol. 66, p. 181; Fidler e Ellis, 1994, Cell, Vol. 79, p. 185).

O reconhecimento do envolvimento da angiogênese nas doenças principais foram acompanhadas pela pesquisa para identificar e desenvolver inibidores da angiogênese. Estes inibidores são no geral classificados em resposta aos alvos separados na cascata da angiogênese, tais como a ativação de células endoteliais por um sinal angiogênico; síntese e

liberação de enzimas degradativas; migração de célula endotelial; proliferação de células endoteliais; e formação de túbulos capilares. Portanto, a angiogênese ocorre em muitos estágios e tentativas estão em andamento para descobrir e desenvolver compostos que funcionam para bloquear a angiogênese nestes vários estágios.

Existem publicações que divulgam que os inibidores da angiogênese, que funcionam por diversos mecanismos, são benéficos em doenças tais como câncer e metástase (O'Reilly *et al.*, 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 315; Ingber *et al.*, 1990, *Nature*, Vol. 348, p. 555), doenças oculares (Friedlander *et al.*, 1995, *Science*, Vol. 270, p. 1500), artrite (Peacock *et al.*, 1992, *J. Exp. Med.*, Vol. 175, p. 1135; Peacock *et al.*, 1995, *Cell. Immun.*, Vol. 160, p. 178) e hemangioma (Taraboletti *et al.*, 1995, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 87, p. 293).

RTKs

As tirosina cinases receptoras (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Estas moléculas de transmembrana caracteristicamente consistem de um domínio de ligação de ligando extracelular conectado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio de tirosina cinase intracelular. A ligação de ligando ao receptor resulta na estimulação da atividade de tirosina cinase associada a receptor que leva à fosforilação de resíduos de tirosina tanto no receptor quanto em outras proteínas intracelulares, levando a uma variedade de respostas celulares. Até agora, pelo menos dezenove sub-famílias de RTK distintas, definidas pela homologia de seqüência de aminoácido, foram identificadas.

FGFR

A família do fator de crescimento de fibroblasto (FGF) de polipeptídeos de sinalização regula uma série diversa de funções fisiológicas incluindo mitogênese, cicatrização de ferimento, diferenciação de célula e

angiogênese e desenvolvimento. O crescimento de célula normal e maligna assim como a proliferação são afetados pelas mudanças na concentração local destas moléculas de sinalização extracelular, que atuam como fatores autócrinos assim como parácrinos. A sinalização de FGF autócrino pode ser particularmente importante na progressão de cânceres dependentes do hormônio esteróide e para um estado independente de hormônio (Powers *et al*, 2000, Endocr. Relat. Cancer, Vol. 7, pp. 165-197).

FGFs e seus receptores são expressados em níveis aumentados em diversos tecidos e linhagens de célula e acredita-se que a supra expressão contribua para o fenótipo maligno. Além disso, vários oncogenes são homólogos de genes que codificam os receptores do fator de crescimento e existe um potencial para a ativação aberrante da sinalização dependente de FGF em câncer pancreático humano (Ozawa *et al.*, 2001, Teratoq. Carcinoq. Mutaqen., Vol. 21, pp. 27-44).

Os dois membros prototípicos são o fator de crescimento de fibroblasto ácido (aFGF ou FGF1) e fatores de crescimento de fibroblasto básico (bFGF ou FGF2) e até agora, pelo menos vinte membros da família FGF distintos foram identificados. A resposta celular aos FGFs é transmitida por intermédio de quatro tipos de receptores do fator de crescimento de fibroblasto da tirosina cinase de transmembrana de alta afinidade numerados de 1 a 4 (FGFR-1 a FGFR-4). Na ligação de ligando, os receptores dimerizam e auto- ou trans-fosforilam resíduos de tirosina citoplasmáticos específicos para transmitir um sinal intracelular que por fim atinge efetores do fator de transcrição nuclear.

O rompimento do caminho de FGFR-1 deve afetar a proliferação celular de tumor visto que esta cinase é ativada em muitos tipos de tumor além das células endoteliais proliferantes. A supra-expressão e ativação de FGFR-1 na vasculatura associada a tumor tem sugerido um papel para estas moléculas na angiogênese de tumor.

FGFR-2 tem alta afinidade para os fatores de crescimento de fibroblasto ácidos e/ou básicos, assim como os ligandos do fator de crescimento de queratinócito. FGFR-2 também propaga os efeitos osteogênicos potentes de FGFs durante o crescimento e diferenciação de osteoblasto. As mutações no FGFR-2, que levam às alterações funcionais complexas, foram mostradas induzir a ossificação anormal das suturas cranianas (craniossinostose), implicando um papel principal da sinalização de FGFR na formação óssea intramembranosa. Por exemplo, na síndrome de Apert (AP), caracterizada pela ossificação da sutura craniana prematura, a maioria dos casos são associadas com mutações pontuais que engendram ganho de função em FGFR-2 (Lemonnier *et al*, 2001, J. Bone Miner. Res., Vol. 16, pp. 832-845).

Diversas anormalidades severas no desenvolvimento esquelético humano, incluindo as síndromes Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, *cutis gyrata* de Beare-Stevenson e Pfeiffer estão associadas com a ocorrência de mutações no FGFR-2. Na maioria, se não em todos, os casos da Síndrome Pfeiffer (PS) também são causados pela mutação *de novo* do gene do FGFR-2 (Meyers *et al.*, 1996, Am. J. Hum. Genet., Vol. 58, pp. 491-498; Plomp *et al.*, 1998, Am. J. Med. Genet., Vol. 75, 245-251) e foi recentemente mostrado que mutações no FGFR-2 quebram uma das regras primordiais que controlam a especificidade de ligando. A saber, duas formas de junção mutante do receptor do fator de crescimento de fibroblasto, FGFR2c e FGFR2b, têm adquirido a capacidade para ligar e ser ativado pelos ligandos de FGF atípicos. Esta perda de especificidade de ligando leva à sinalização aberrante e sugere que os fenótipos severos destas síndromes de doença resultam da ativação dependente de ligando ectópico de FGFR-2 (Yu *et al.*, 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 97, pp. 14536-14541).

As mutações ativadoras da tirosina cinase receptora de FGFR-3 tais como translocações cromossômicas ou mutações pontuais produzem

receptores de FGFR-3 desregulados, constitutivamente ativo, que foram envolvidos no mieloma múltiplo e nos carcinomas de bexiga e cerviz (Powers, C. J., *et al.*, 2000, Endocr. Rel. Cancer, Vol. 7, p. 165). Consequentemente, a inibição de FGFR-3 pode ser útil no tratamento de mieloma múltiplo, carcinomas da bexiga e cerviz.

VEGFR

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um polipeptídeo, é mitogênico para as células endoteliais *in vitro* e estimula respostas angiogênicas *in vivo*. VEGF também foi ligado à angiogênese inadequada (Pinedo, H. M., *et al.*, 2000, The Oncologist, Vol. 5 (90001), pp. 1-2). VEGFR(s) são tirosina cinases de proteína (PTKs). PTKs catalisam a fosforilação de resíduos de tirosila específicos em proteínas envolvidas na regulação do crescimento e diferenciação celulares. (Wilks, A. F., 1990, Progress in Growth Factor Research, Vol. 2, pp. 97-111; Courtneidge, S. A., 1993, Dev. Supp. 1, pp. 57-64; Cooper, J. A., 1994, Semin. Cell Biol., Vol. 5(6), pp. 377-387; Paulson, R. F., 1995, Semin. Immunol., Vol. 7(4), pp. 267-277; Chan, A. C., 1996, Curr. Opin. Immunol., Vol. 8(3), pp. 394-401).

Três receptores de PTK para VEGF foram identificados: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1 ou KDR) e VEGFR-3 (Flt-4). Estes receptores estão envolvidos na angiogênese e participam na transdução de sinal (Mustonen, T., *et al.*, 1995, J. Cell Biol., Vol. 129, pp. 895-898).

De interesse particular é o VEGFR-2, que é um receptor PTK de transmembrana expressado primariamente em células endoteliais. A ativação de VEGFR-2 pelo VEGF é uma etapa crítica no caminho da transdução de sinal que inicia a angiogênese de tumor. A expressão de VEGF pode ser constitutivo para as células de tumor e também pode ser supra-regulada em resposta a certos estímulos. Um tal estímulo é a hipoxia, onde a expressão de VEGF é supra regulada tanto em tumor quanto nos tecidos hospedeiros associados. O ligando de VEGF ativa VEGFR-2 pela ligação

com o seu sítio de ligação de VEGF extracelular. Isto leva à dimerização do receptor de VEGFRs e autofosforilação de resíduos de tirosina no domínio da cinase intracelular de VEGFR-2. O domínio da cinase opera para transferir um fosfato do ATP para os resíduos de tirosina, fornecendo assim sítios de
 5 ligação para as proteínas de sinalização a jusante de VEGFR-2 levando por fim ao início da angiogênese (McMahon, G., 2000, The Oncologist, Vol. 5(90001), pp. 3-10).

A inibição no sítio de ligação do domínio da cinase de VEGFR-2 bloquearia a fosforilação de resíduos de tirosina e serviria para
 10 romper o início da angiogênese.

TIE

A angiopoietina 1 (Ang1), um ligando para a tirosina cinase receptora específica de endotélio TIE-2 é um novo fator angiogênico (Davis *et al.*, 1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1161-1169; Partanen *et al.*, 1992, Mol. Cell Biol., Vol. 12, pp. 1698-1707; Patentes U.S. Nºs 5.521.073, 5.879.672, 5.877.020 e 6.030.831). O acrônimo TIE representa “tirosina cinase contendo domínios de homologia de Ig e EGF”. TIE é usado para identificar uma classe de tirosinas cinases receptoras, que é exclusivamente expressada em células endoteliais vasculares e células hemopoiéticas iniciais. Tipicamente, as
 15 cinases receptoras de TIE são caracterizadas pela presença de um domínio equivalente a EGF e um domínio equivalente à imunoglobulina (IG), que consiste de unidades de dobra extracelular, estabilizadas pelas ligações de dissulfeto intra-cadeia (Partanen *et al.*, 1999, Curr. Topics Microbiol. Immunol., Vol. 237, pp. 159-172). Ao contrário do VEGF, que funciona
 20 durante os estágios iniciais de desenvolvimento vascular, Ang1 e seu receptor TIE-2 funcionam nos estados posteriores do desenvolvimento vascular, isto é, durante a remodelagem vascular (remodelagem refere-se à formação de um lúmen vascular) e maturação (Yancopoulos *et al.*, 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 661-664; Peters, K. G., 1998, Circ. Res., Vol. 83(3), pp. 342-343; Suri *et al.*,

1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1171-1180).

Consequentemente, a inibição de TIE-2 seria esperado servir para romper a remodelagem e maturação de nova vasculatura iniciada pela angiogênese rompendo deste modo o processo angiogênico.

5 Eph

A subfamília maior de tirosinas cinases receptoras (RTKs), a família Eph e seus ligandos (efrinas), desempenha papéis importantes nos processos vasculares fisiológicos e patológicos. Tanto as Ephs (receptoras) quanto as efrinas (ligandos) são divididas em dois grupos, subfamílias A e B
10 (Eph Nomenclature Committee, 1997). A ligação de ligandos de efrina aos receptores de Eph é dependente das interações de célula para célula. As interações de efrinas e Ephs recentemente foram mostradas funcionar por intermédio da sinalização bidirecional. As efrinas que se ligam aos receptores de Eph iniciam a fosforilação em resíduos específicos de tirosina no domínio
15 citoplasmático dos receptores de Eph. Em resposta à ligação do receptor de Eph, o ligando de efrina também passa pela fosforilação da tirosina, chamada de sinalização 'reversa' (Holland, S. J., *et al.*, 1996, *Nature*, Vol. 383, pp. 722-725; Bruckner *et al.*, 1997, *Science*, Vol. 275, pp. 1640-1643).

RTKs de Eph e seus ligandos de efrina desempenham papéis
20 importantes no desenvolvimento vascular embrionário. O rompimento de receptores de Eph específicos e ligandos (incluindo efrina-B2) leva à remodelação de vaso defeituoso, organização e brotamento que resulta na morte embrionária (Wang, H. U., *et al.*, 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 741-753; Adams, R. H., *et al.*, 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 295-306; Gale e
25 Yancopoulos, 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 1055-1066; Helbling, P. M., *et al.*, 2000, *Development*, Vol. 127, pp. 269-278). A expressão coordenada do sistema Eph/efrina determina o fenótipo das estruturas vasculares embrionárias: efrina-B2 está presente nas células endoteliais arteriais (ECs), ao passo que EphB4 está presente nas ECs venosas (Gale e Yancopoulos,

1999, Genes Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066; Shin, D., *et al.*, 2001, Dev Biol, Vol. 230, pp. 139-150). Recentemente, Ephs e efrinas específicas foram implicadas no crescimento e angiogênese de tumor.

As Ephs e efrinas foram descobertas serem supra expressadas em muitos tumores humanos. Em particular, o papel de EphB2 foi identificado no carcinoma pulmonar de célula pequena (Tang, X. X., *et al.*, 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 455-460), neuroblastomas humanos (Tang, X. X., *et al.*, 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 1491-1496) e cânceres colorretais (Liu, W., *et al.*, 2004, Brit. J. Canc., Vol. 90, pp. 1620-1626) e os níveis de expressão superiores de Ephs e efrinas, incluindo EphB2, foram descobertos correlacionarem-se com tumores mais agressivos e metastáticos (Nakamoto, M. e Bergemann, A. D., 2002, Microsc. Res Tech, Vol. 59, pp. 58-67).

Consequentemente, a inibição de EphB2 seria esperado servir para romper a angiogênese e em particular em certos tumores onde a super expressão ocorre.

Os inventores descobriram compostos que, por exemplo, inibem a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) e/ou são úteis no tratamento, por exemplo, de condições proliferativas, câncer, etc.

Existe uma necessidade reconhecida quanto a mais e melhores tratamentos para as condições proliferativas (por exemplo, câncer) que ofereçam, por exemplo, um ou mais dos seguintes benefícios:

- (a) atividade melhorada;
- (b) eficácia melhorada;
- (c) especificidade melhorada;
- (d) toxicidade reduzida (por exemplo, citotoxicidade);
- (e) complementar a atividade de outros tratamentos (por exemplo, agentes quimioterapêuticos);
- (f) intensidade reduzida de efeitos colaterais indesejados;

(g) menos efeitos colaterais indesejados;

(h) métodos mais simples de administração (por exemplo, via, controle de tempo, aceitação);

(i) redução nas quantidades de dosagem requeridas;

5 (j) redução na frequência requerida de administração;

(k) facilidade aumentada de síntese, purificação, manuseio, armazenagem, etc.;

(l) custo reduzido de síntese, purificação, manuseio, armazenagem, etc.

10 Assim, um objetivo da presente invenção é o fornecimento de compostos ativos que ofereçam um ou mais dos benefícios acima.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

15 Um aspecto da invenção diz respeito a compostos ativos, especificamente, certos compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos, como aqui descrito.

Um outro aspecto da invenção diz respeito a uma composição (por exemplo, composição farmacêutica) que compreende um composto ativo como aqui descrito e um carregador ou diluente farmaceuticamente aceitáveis.

20 Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um método de inibir a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) em uma célula, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contactar a célula com uma quantidade eficaz de um composto ativo, como aqui descrito.

25 Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um método de inibir a atividade de tirosina cinase receptora (RTK), tal como a atividade de FGFR, Tie, VEGFR e/ou Eph, por exemplo, a atividade de FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 e/ou EphB2, em uma célula, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contactar a célula com uma quantidade eficaz de um composto ativo, como aqui descrito.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um

método de regular (por exemplo, inibir) a proliferação celular (por exemplo, proliferação de uma célula), inibir a progressão do ciclo celular, promover a apoptose ou uma combinação de uma ou mais destas, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contactar as células (ou a célula) com uma quantidade eficaz de um composto ativo, como aqui descrito.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um método para o tratamento que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ativo, como aqui descrito, preferivelmente na forma de composição farmacêutica.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto ativo como aqui descrito para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto ativo, como aqui descrito, na fabricação de um medicamento para o uso em tratamento.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma doença ou condição (por exemplo, câncer) que são caracterizadas pela supra-regulagem e/ou ativação de RAF (por exemplo, B-RAF), e/ou é melhorada pela inibição de RAF (por exemplo, B-RAF).

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma doença ou condição (por exemplo, câncer) que são caracterizadas pela supra-regulagem e/ou ativação de uma tirosina cinase receptora (RTK), e/ou é melhorada pela inibição de uma tirosina cinase receptora (RTK). Os exemplos de RTKs incluem FGFR, Tie, VEGFR e/ou Eph, por exemplo, FGFR-1, FGFR2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 e/ou EphB2.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma doença ou condição que é caracterizada pela angiogênese inadequada, excessiva e/ou indesejável.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma condição proliferativa, por exemplo, câncer.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um kit que compreende (a) um composto ativo, como aqui descrito, preferivelmente
5 fornecido como composição farmacêutica e em um recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e (b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas de como administrar o composto ativo.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a compostos obteníveis por um método de síntese como aqui descrito ou um
10 método que compreenda um método de síntese como aqui descrito.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a compostos obtidos por um método de síntese como aqui descrito ou um método que compreende um método de síntese como aqui descrito.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a novos
15 intermediários, como aqui descritos, que são adequados para o uso nos métodos de síntese aqui descritos.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de tais novos intermediários, como aqui descritos, nos métodos de síntese aqui descritos.

20 Como será avaliado por uma pessoa de habilidade na técnica, características e formas de realização preferidas de um aspecto da invenção também dirão respeito a outro aspecto da invenção.

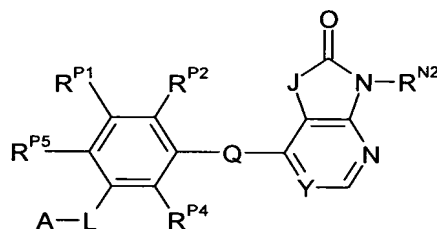
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção diz respeito a compostos que
25 podem ser descritos como “compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos” e às suas propriedades surpreendentes e inesperadas inibidoras de RAF (por exemplo, B-RAF), anti-proliferativas e anti-cancerígenas.

Compostos

Um aspecto da presente invenção diz respeito a compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró

5 medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

J é independentemente -O- ou $-NR^{N1}-$;

R^{N1} , se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 10 alquila C_{1-5} alifático saturado ,
 alquenila C_{2-5} alifático,
 alquinila C_{2-5} alifático,
 cicloalquila C_{3-6} saturado,
 cicloalquenila C_{3-6} ;

- 15 carboarila C_6 ;
 heteroarila C_{5-6} ;
 heterocíclico C_{5-6} ;

e é independentemente não substituído ou substituído;

R^{N2} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 20 alquila C_{1-5} alifático saturado,
 alquenila C_{2-5} alifático,
 alquinila C_{2-5} alifático,
 cicloalquila C_{3-6} saturado, cicloalquenila C_{3-6} ;
 carboarila C_6 ;
 25 heteroarila C_{5-6} ;

heterocíclico C₅₋₆;

e é independentemente não substituído ou substituído;

Y é independentemente -CH= ou -N=;

Q é independentemente -(CH₂)_j-M-(CH₂)_k- em que:

5 j é independentemente 0, 1 ou 2;

k é independentemente 0, 1 ou 2;

j + k é 0, 1 ou 2;

M é independentemente -O-, -S-, -NH-, -NMe- ou -CH₂-;

cada um de R^{P1}, R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou um

10 grupo selecionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado;

alquenila C₂₋₅ alifático;

alquinila C₂₋₅ alifático;

cicloalquila C₃₋₆ saturado;

15 cicloalquenila C₃₋₆;

haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;

-C(=O)OR¹,

em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; -OR² e -SR²,

20 em que R² é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

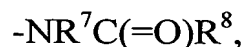
-C(=O)NR³R⁴,

em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R³ e R⁴ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um
25 anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

-NR⁵R⁶,

em que cada um de R⁵ e R⁶ é independentemente -H; ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R⁵ e R⁶

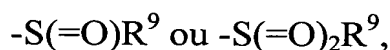
quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;



em que:

5 R^7 é -H ou alquila C_{1-3} ;

R^8 é arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;



em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;

10 -F, -Cl, -Br ou -I;



em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

15 e adicionalmente $\text{R}^{\text{P}1}$ e $\text{R}^{\text{P}2}$ quando juntos podem ser -CH=CH-CH=CH-;

$\text{R}^{\text{P}5}$ é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado;

20 alquenila C_{2-5} alifático;

alquinila C_{2-5} alifático;

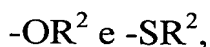
cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

25 -C(=O)OR¹,

em que R^1 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;



em que R^2 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-4} , arila C_{5-12} , heterociclila

C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NMe₂,

-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;

-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂,

5 morfolino, piperidino, piperazino;

-NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et,

-NMeC(=O)Et;

-S(=O)R⁹ ou -S(=O)₂R⁹,

em que R⁹ é alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂ ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇;

10 -F, -Cl, -Br ou -I;

-CN;

em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅,
cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂,
heterociclila C₃₋₁₂ e alquila C₁₋₇ é independentemente não substituído ou
15 substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser -CH=CH-
CH=CH-;

L é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções

20 ligadoras; em que:

cada porção ligadora é independentemente -CH₂-, -NR^N-, -
C(=X)- ou -S(=O)₂-;

ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-,

ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-;

25 ou: exatamente uma porção ligadora é -C(=X)- e nenhuma
porção ligadora é -S(=O)₂-,

ou: exatamente uma porção ligadora é -S(=O)₂- e nenhuma
porção ligadora é -C(=X)-;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-;

X é independentemente =O ou =S;

cada R^N é independentemente -H, alquila C_{1-3} alifático saturado ou alquenila C_{2-3} alifático;

A é independentemente:

5

carbonila C_{6-14} ,

heteroarila C_{5-14} ,

carbocíclico C_{3-12} ,

heterocíclico C_{3-12} ;

e é independentemente não substituído ou substituído.

10

O composto pode ser convenientemente descrito como “meta” por causa da orientação relativa dos grupos -Q- e A-L-. Para comparação, ver, por exemplo, WO 2006/043090 A1 publicada em 27 de abril de 2006.

O Grupo Y

O grupo Y é independentemente -CH= ou -N=.

15

Em uma forma de realização, Y é independentemente -CH=.

Em uma forma de realização, Y é independentemente -N=.

O Grupo J

O grupo J é independentemente -O- ou -NR^{N1}-.

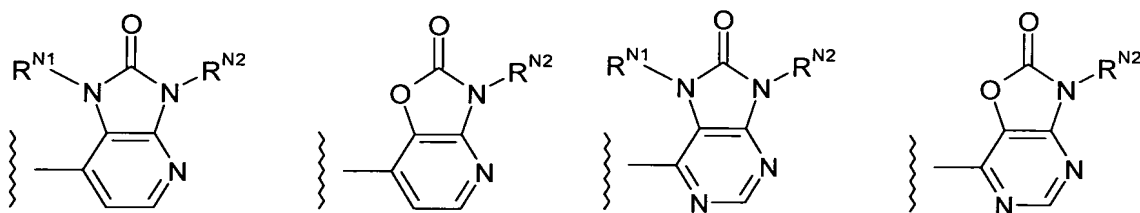
Em uma forma de realização, J é independentemente -O-.

20

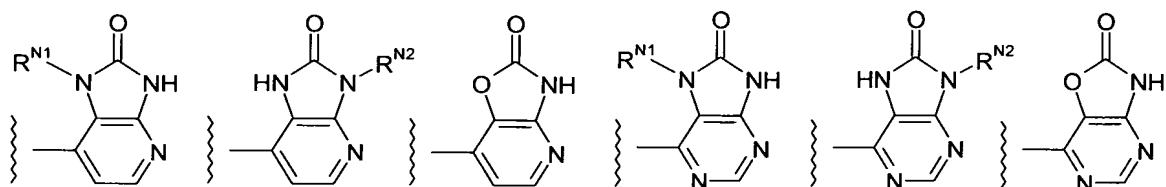
Em uma forma de realização, J é independentemente -NR^{N1}-.

O Grupo Aril-ona Bicíclico

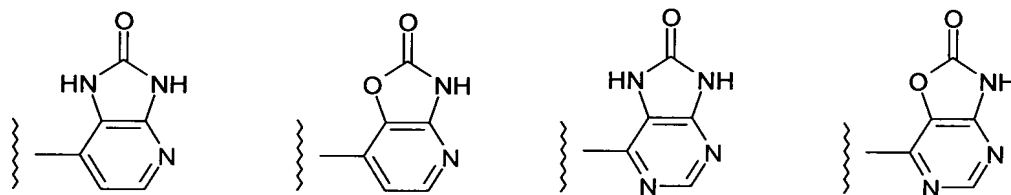
Em uma forma de realização, o grupo aril-ona bicíclico é selecionado de:



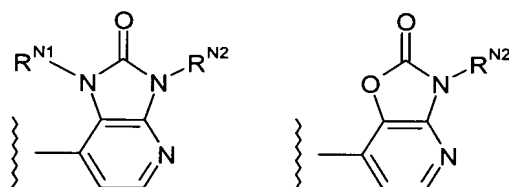
Por exemplo:



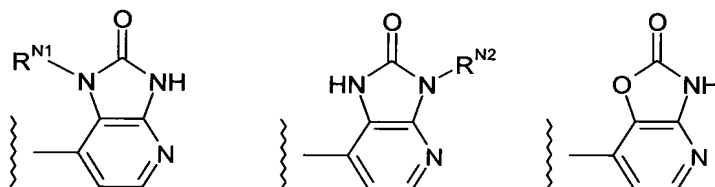
Por exemplo:



Em uma forma de realização, o grupo aril-ona bicíclico é selecionado de:

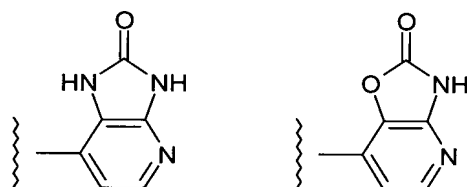


Por exemplo:

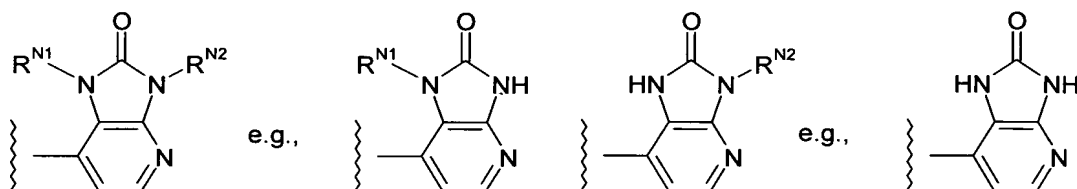


5

Por exemplo:

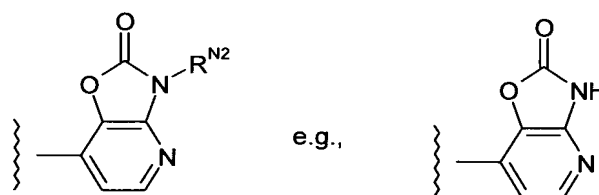


Em uma forma de realização, o grupo aril-ona bicíclico é (um grupo “1-(opcionalmente substituído)-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo- [4,5-b]piridin-7-ila”):



Em uma forma de realização, o grupo aril-ona bicíclico é (um

grupo “2-oxo-2,3-diidrooxazolo[4,5-b]piridin-7-ila”):



O Grupo R^{N1}

O grupo R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 5 alquila C₁₋₅ alifático saturado ;
 (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)
- alquenila C₂₋₅ alifático;
 (por exemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂)
- alquinila C₂₋₅ alifático;
 (por exemplo, -C≡CH, -CH₂-C≡CH)
- 10 cicloalquila C₃₋₆ saturado;
 (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila)
- cicloalquenila C₃₋₆;
 (por exemplo, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila)
- carboarila C₆;
- 15 (por exemplo, fenila) heteroarila C₅₋₆;
 (por exemplo, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, furanila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazol)
- heterocíclico C₅₋₆;
 (por exemplo, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, morfolinila)
- 20 e é independentemente não substituído ou substituído.
- Em uma forma de realização, R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:
- alquila C₁₋₅ alifático saturado ;
- 25 (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)
- alquenila C₂₋₅ alifático;

(por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, R^{N1} , se presente, é independentemente $-\text{H}$ ou alquila C_{1-3} alifático saturado.

5 Em uma forma de realização, R^{N1} , se presente, é independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{Me}$.

Em uma forma de realização, R^{N1} , se presente, é independentemente $-\text{Me}$.

10 Em uma forma de realização, R^{N1} se presente, é independentemente $-\text{H}$.

Os substituintes no Grupo R^{N1}

O grupo R^{N1} , se presente, é independentemente não substituído ou substituído. Em uma forma de realização, R^{N1} , se presente, é independentemente não substituído. Em uma forma de realização, R^{N1} , se
15 presente, é independentemente substituído.

Em uma forma de realização, R^{N1} , se presente, é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes.

20 Em uma forma de realização, os substituintes em R^{N1} , se presentes, são selecionados dos substituintes descritos sob o título “Os Substituintes no Grupo A” abaixo.

Em uma forma de realização, os substituintes são selecionados de: (3) amido ou tioamido; (4) acila; (8) hidróxi; (9) éter; (14) amino; (18) sulfonila; (22) arila C_{5-20} ; (23) heterociclila C_{3-20} ; como descrito sob o título
25 “Os Substituintes no Grupo A” abaixo.

Por exemplo, em uma forma de realização, os substituintes são selecionados de:

(3) $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NMe}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NEt}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{iPr})_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$;

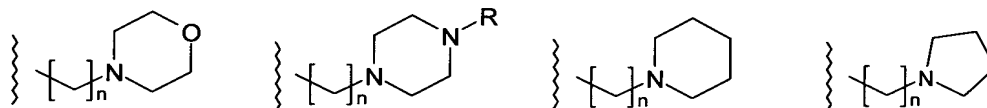
- (C=O)-morfolino, -(C=O)NHPh, -(C=O)NHCH₂Ph;
 (4) -C(=O)H, -(C=O)Me, -(C=O)Et, -(C=O)(tBu), -(C=O)-cHex, -(C=O)Ph; -(C=O)CH₂Ph;
 (8) -OH;
 5 (9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;
 -OCF₃, -OCH₂CF₃;
 -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;
 -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂;
 -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br,
 10 -OPh-I;
 (14) -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂,
 -N(CH₂CH₂OH)₂;
 -NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;
 (18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -
 15 SO₂CH₂Ph;
 (22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl,
 -Ph-Br, -Ph-I;
 piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila; furanila, tio-
 fenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila;
 20 (23) pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila,
 piperazinila, azepinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, morfolinila,
 azetidinila.

Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente (opcionalmente adicionalmente) selecionados daqueles definidos sob o título “Os substituintes no Grupo A” abaixo.

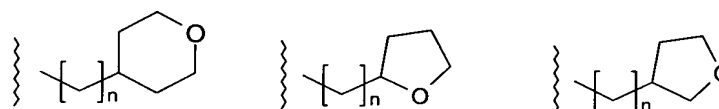
Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente (opcionalmente adicionalmente) selecionados daqueles substituintes exemplificados sob o título “Algumas Formas de Realização Preferidas.”

Os exemplos adicionais de grupos R^{N1} incluem $-(CH_2)_n-R$, em que n é independentemente 1, 2 ou 3 e R é independentemente $-H$ ou um substituinte em R^{N1} , são descritos abaixo.

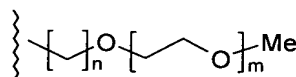
Os exemplos adicionais de grupos R^{N1} (aqui R^{N1} é $-(CH_2)_n-$, n é independentemente 1, 2 ou 3) substituído com (14) amino incluem os seguintes (onde R é, por exemplo, independentemente $-H$ ou alquila C_{1-3}):



Os exemplos adicionais de grupos R^{N1} (aqui R^{N1} é $-(CH_2)_n-$, n é independentemente 1, 2 ou 3) substituído com (23) heterociclila C_{3-20} incluem os seguintes:



Os exemplos adicionais de grupos R^{N1} (aqui R^{N1} é $-(CH_2)_n-$, n é independentemente 1, 2 ou 3) substituído com (9) éter incluem os seguintes (onde m é independentemente 0, 1, 2 ou 3):



O Grupo R^{N2}

O grupo R^{N2} é independentemente como definido para R^{N1} .

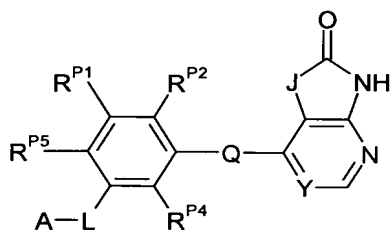
Por exemplo:

Em uma forma de realização, R^{N2} é independentemente $-H$ ou alquila C_{1-3} alifático saturado.

Em uma forma de realização, R^{N2} é independentemente $-H$ ou $-Me$.

Em uma forma de realização, R^{N2} é independentemente $-Me$.

Em uma forma de realização, R^{N2} é independentemente $-H$, por exemplo, como em:



O Grupo Q

O grupo Q é independentemente $-(CH_2)_j-M-(CH_2)_k-$, em que:

j é independentemente 0, 1 ou 2;

k é independentemente 0, 1 ou 2;

5 j + k é 0, 1 ou 2; e

M é independentemente -O-, -S-, -NH-, -NMe- ou -CH₂-.

Em uma forma de realização, M é independentemente -O-, -S-,
-NH- ou -NMe-.

10 Em uma forma de realização, M é independentemente -O- ou -
S-.

Em uma forma de realização, M é independentemente -O-.

Em uma forma de realização, M é independentemente -S-.

Em uma forma de realização, j é independentemente 0 ou 1.

Em uma forma de realização, j é independentemente 0.

15 Em uma forma de realização, k é independentemente 0 ou 1.

Em uma forma de realização, k é independentemente 0.

Em uma forma de realização, j + k é independentemente 0, 1
ou 2.

20 Em uma forma de realização, j + k é independentemente 0 ou
1.

Em uma forma de realização, j + k é independentemente 0.

Em uma forma de realização, j + k é independentemente 1.

Em uma forma de realização, j + k é independentemente 2.

Em uma forma de realização, j é 0 e k é 0.

25 Em uma forma de realização, Q é independentemente -O-.

Em uma forma de realização, Q é independentemente -S-.

Os Grupos R^{P1} , R^{P2} e R^{P4}

Cada um de R^{P1} , R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 5 alquila C_{1-5} alifático saturado;
 (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)
 alquenila C_{2-5} alifático;
 (por exemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂)
 alquinila C_{2-5} alifático;
 (por exemplo, -C≡CH, -CH₂-C≡CH)
 - 10 cicloalquila C_{3-6} saturado;
 (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila)
 cicloalquenila C_{3-6} ;
 (por exemplo, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila,
 - 15 cicloexenila)
 haloalquila C_{1-5} alifático saturado;
 (por exemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)
 -C(=O)OR¹,
 em que R¹ é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila
 - 20 C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;
 (por exemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)
 -OR² e -SR²,
 em que R² é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila
 - 25 C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;
 (por exemplo, -OH, -OMe, -OEt; -SH, -SMe, SEt)
 -C(=O)NR³R⁴,
 em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila
- C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R³ e R⁴ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um

anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(por exemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{morfolino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{piperidino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{piperizino}$)
 $-\text{NR}^5\text{R}^6$,

5 em que cada um de R^5 e R^6 é independentemente $-\text{H}$; ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R^5 e R^6 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(por exemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NEt}_2$,
 10 morfolino, piperidino, piperazino)
 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$,

em que:

R^7 é $-\text{H}$ ou alquila C_{1-3} ;

R^8 é arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou
 15 alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Et}$)

$-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$,

em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, $-\text{S}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Et}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Et}$)

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$;

$-\text{CN}$;

em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} ,
 cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ,
 25 heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

e adicionalmente $\text{R}^{\text{P}1}$ e $\text{R}^{\text{P}2}$ quando juntos podem ser $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-$.

Em uma forma de realização, cada um de $\text{R}^{\text{P}1}$, $\text{R}^{\text{P}2}$ e $\text{R}^{\text{P}4}$ é

independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado;

(por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

alquenila C_{2-5} alifático;

5 (por exemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂)

alquinila C_{2-5} alifático;

(por exemplo, -C≡CH, -CH₂-C≡CH)

cicloalquila C_{3-6} saturado;

(por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila)

10 cicloalquenila C_{3-6} ;

(por exemplo, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila)

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

(por exemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)

15 -C(=O)OR¹,

em que R¹ é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)

OR²,

20 em que R² é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, -OH, -OMe, -OEt)

-SR²,

em que R² é arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

25 C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, -SMe, -SEt)

-C(=O)NR³R⁴,

em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R³ e R⁴

quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(por exemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$, $-\text{C}(=\text{O})$ morfolino, $-\text{C}(=\text{O})$ piperidino, $-\text{C}(=\text{O})$ piperizino)

5 $-\text{NR}^5\text{R}^6$,

em que cada um de R^5 e R^6 é independentemente $-\text{H}$; ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R^5 e R^6 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

10 (por exemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NEt}_2$, morfolino, piperidino, piperazino)

$-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$,

em que:

R^7 é $-\text{H}$ ou alquila C_{1-3} ;

15 R^8 é arila C_{6-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Et}$)

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$;

20 $-\text{CN}$;

em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

25 e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} e R^{P4} é independentemente $-\text{H}$ ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado ;

- (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)
 alquenila C₂₋₅ alifático;
 (por exemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂)
 alquinila C₂₋₅ alifático;
 5 (por exemplo, -C≡CH, -CH₂-C≡CH)
 cicloalquila C₃₋₆ saturado;
 (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila)
 cicloalquenila C₃₋₆;
 (por exemplo, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila,
 10 cicloexenila)
 haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;
 (por exemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)
 -C(=O)OR¹,
 em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila
 15 C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;
 (por exemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)
 -OR₂,
 em que R² é -H, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;
 (por exemplo, -OH, -OMe, -OEt)
 20 -C(=O)NR³R⁴,
 em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila
 C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R³ e R⁴
 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um
 anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;
 25 (por exemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -
 C(=O)NMe₂, -C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino)
 -NR⁵R⁶,
 em que cada um de R⁵ e R⁶ é independentemente -H; ou arila
 C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R⁵ e R⁶

quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(por exemplo, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂,
morfolino, piperidino, piperazino)

5 -NR⁷C(=O)R⁸,

em que:

R⁷ é -H ou alquila C₁₋₃;

R⁸ é arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

10 (por exemplo, -NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et)

-F, -Cl, -Br ou -I;

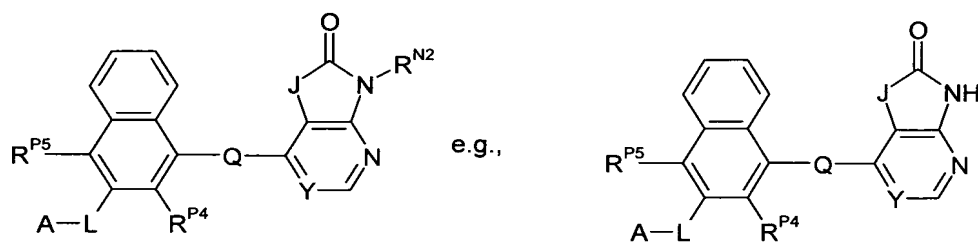
-CN;

15 em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ e alquila C₁₋₇ é independentemente não substituído ou substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser -CH=CH-CH=CH-.

20 Os exemplos de substituintes opcionais em R^{P1}, R^{P2} e R^{P4} incluem aqueles descritos sob o título “Os substituintes no Grupo R^{N1}” acima, e/ou sob o título “Os substituintes no Grupo A” abaixo.

25 Quando R^{P1} e R^{P2} juntos são -CH=CH-CH=CH-, então, juntos com os átomos aos quais os mesmos estão ligados, formam um anel benzeno fundido ao anel fenileno central; juntos eles formam um grupo naftila. Assim, em uma forma de realização, os compostos são selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^N e R^{P4} é independentemente como aqui definido.

Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, a alternativa em que R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH é excluída.

O Grupo R^{P5}

Em uma forma de realização, R^{P5} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

R^{P5} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado ;

alquenila C_{2-5} alifático;

alifático alquinila C_{2-5} ;

cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

-C(=O)OR¹,

em que R^1 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila

C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

-OR² e -SR²,

em que R^2 é -H, arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NH₂Et, -C(=O)NMe₂,

-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;

-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂,

morfolino, piperidino, piperazino;

-NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et;

-S(=O)R⁹ ou -S(=O)₂R⁹,

em que R⁹ é alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂ ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇;

-F, -Cl, -Br ou -I;

-CN;

em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ e alquila C₁₋₇ é independentemente não substituído ou substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser -CH=CH-CH=CH-.

Em uma forma de realização, R^{P5} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado ;

(por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

alquenila C₂₋₅ alifático;

(por exemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂)

alquinila C₂₋₅ alifático;

(por exemplo, -C≡CH, -CH₂-C≡CH)

cicloalquila C₃₋₆ saturado;

(por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila)

cicloalquenila C₃₋₆;

(por exemplo, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila,

cicloexenila)

haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;

(por exemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)

-C(=O)OR¹,

em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila

C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

(por exemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$)
 $-\text{OR}^2$,

em que R^2 é $-\text{H}$, arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

(por exemplo, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$)

5

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{morfolino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{piperidino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{piperizino}$;

$-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NEt}_2$,

morfolino, piperidino, piperazino;

$-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Et}$;

10

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$;

$-\text{CN}$;

em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} ,
 cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ,
 heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou
 15 substituído;

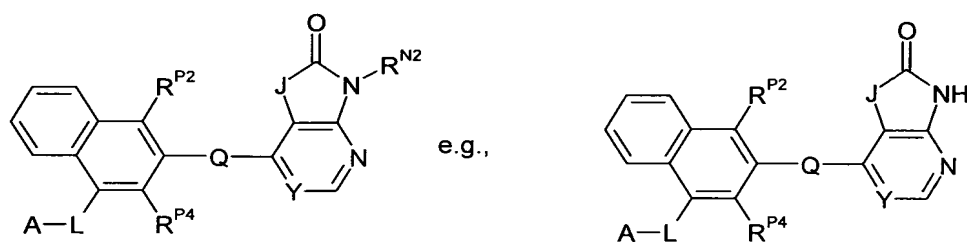
e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-$.

20

Os exemplos de substituintes opcionais em R^{P5} incluem
 aqueles descritos sob o título “Os substituintes no Grupo R^{N1} ” acima, e/ou sob
 o título “Os substituintes no Grupo A” abaixo.

25

Quando R^{P1} e R^{P5} juntos são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, então, juntos
 com os átomos aos quais os mesmos estão ligados, formam um anel benzeno
 fundido ao anel fenileno central; juntos eles formam um grupo naftila. Assim,
 em uma forma de realização, os compostos são seleccionados de compostos da
 seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas
 quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente
 aceitáveis:



Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P5} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente como aqui definido.

Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P5} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, a alternativa em que R^{P1} e R^{P5} quando juntos são -CH=CH-CH=CH é excluída.

Os Grupos R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4}

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

-Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;

-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

-CH₂-C≡CH;

ciclopropila, ciclobutila;

ciclopropenila, ciclobutenila;

-CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃;

-S(=O)Me, -S(=O)₂Me, -S(=O)₂Et, -S(=O)₂Et;

-F, -Cl, -Br ou -I;

-CN; e

-SR², em que R² é alquila C₁₋₃ alifático saturado.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

-Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;

-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

-C≡CH, -CH₂-C≡CH;

ciclopropila, ciclobutila;
 ciclopropenila, ciclobutenila;
 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$;
 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$; e

5

$-\text{CN}$.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente $-\text{H}$ ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-3} alifático saturado,
 alquenila C_{2-3} alifático,
 haloalquila C_{1-5} alifático saturado,
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, em que R^9 é alquila C_{1-3} alifático saturado;

10

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, e
 $-\text{SR}^2$, em que R^2 é alquila C_{1-3} alifático saturado.

15

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente $-\text{H}$ ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-3} alifático saturado,
 alquenila C_{2-3} alifático,
 haloalquila C_{1-5} alifático saturado, e
 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$.

20

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente $-\text{H}$ ou um grupo selecionado de:

$-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$;
 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$;
 $-\text{CF}_3$;
 $-\text{S}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$;
 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$; e
 $-\text{SMe}$, $-\text{SEt}$.

25

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é

independentemente -H ou um grupo selecionado de:

-Me, -Et, -nPr, -iPr;

CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

-CF₃; e

5 -F, -Cl.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -S(=O)Me, -S(=O)₂Me, -F, -Cl ou -SMe.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -F ou -Cl.

10 Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} e R^{P2} é independentemente como definido acima e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

15 Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} e R^{P2} é independentemente como definido acima, mas é outro que não -H e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} e R^{P5} é independentemente como definido acima e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H.

20 Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} e R^{P5} é independentemente como definido acima, mas é outro que não -H e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P2} e R^{P5} é independentemente como definido acima e cada um de R^{P1} e R^{P4} é independentemente -H.

25 Em uma forma de realização, cada um de R^{P2} e R^{P5} é independentemente como definido acima, mas é outro que não -H e cada um de R^{P1} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, exatamente três de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente como definido acima, mas é outro que não -H e o

remanescente é independentemente -H.

Em uma forma de realização, exatamente um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente como definido acima, mas é outro que não -H e cada um do remanescente é independentemente -H.

5 Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente como aqui definido.

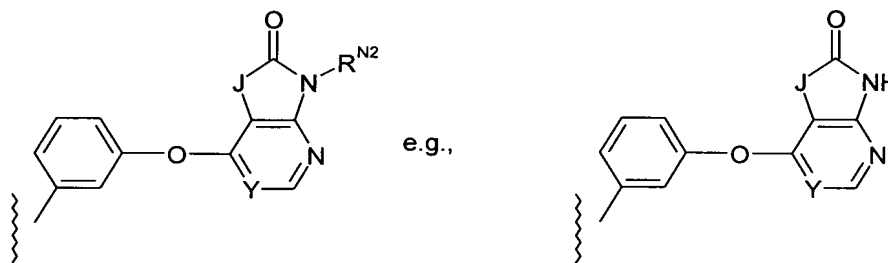
10 Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P5} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente como aqui definido.

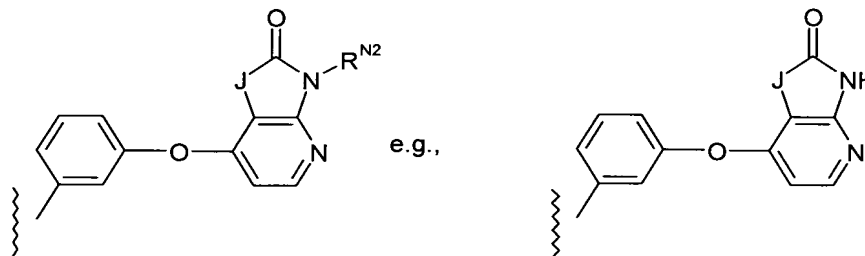
15 Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P5} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H.

O Motivo à Direita

Em uma forma de realização, o motivo à direita é:

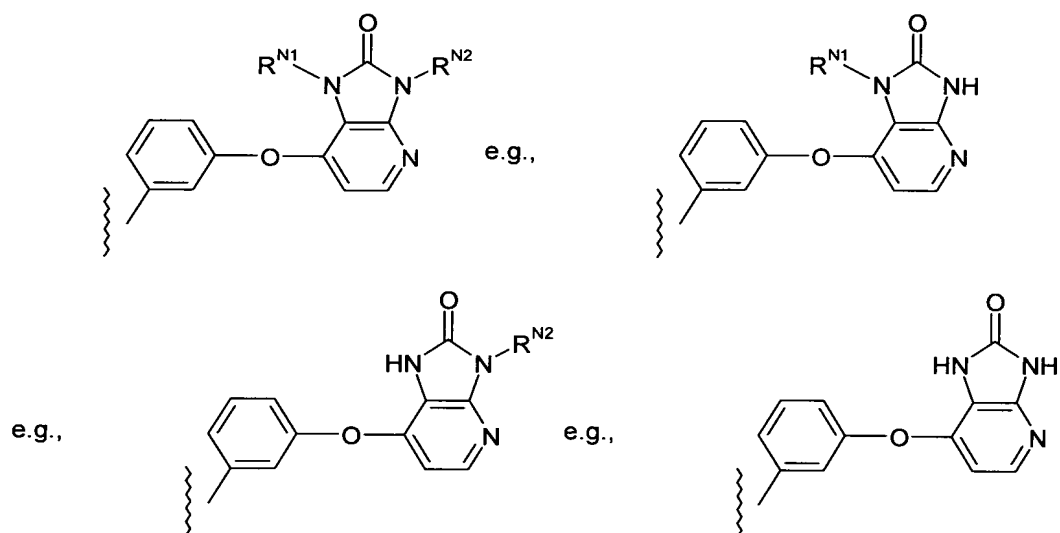


Em uma forma de realização, o motivo à direita é:

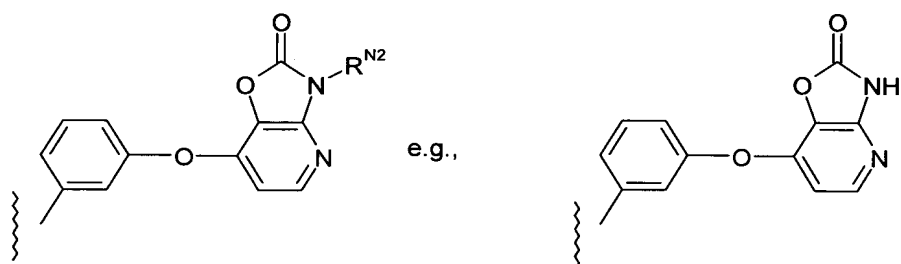


20

Em uma forma de realização, o motivo à direita é:



Em uma forma de realização, o motivo à direita é:



O grupo ligador L

O grupo ligador, L, é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções

5 ligadoras; em que:

cada porção ligadora é independentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{C}(=\text{X})-$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

ou: exatamente duas porções ligadoras são $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

10 ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{C}(=\text{X})-$ e nenhuma porção ligadora é $-\text{S}(=\text{O})_2-$,

ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{S}(=\text{O})_2-$ e nenhuma porção ligadora é $-\text{C}(=\text{X})-$;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

15 Em uma forma de realização, L, é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções

ligadoras; em que:

cada porção ligadora é independentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ou $-\text{C}(=\text{X})-$;

ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

5 ou: exatamente duas porções ligadoras são $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

exatamente uma porção ligadora é $-\text{C}(=\text{X})-$;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

ou:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções

10 ligadoras; em que:

cada porção ligadora é independentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

ou: exatamente duas porções ligadoras são $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

15 exatamente uma porção ligadora é $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

O grupo ligador L: Amidas, Uréias, etc.

Em uma forma de realização, L é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções

20 ligadoras; em que:

cada porção ligadora é independentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ou $-\text{C}(=\text{X})-$;

ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

ou: exatamente duas porções ligadoras são $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

25 exatamente uma porção ligadora é $-\text{C}(=\text{X})-$;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

A frase “nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ” é intencionado excluir possibilidades tais como $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$.

Em uma forma de realização, exatamente uma porção ligadora

é $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-}$.

Em uma forma de realização, exatamente duas porções ligadoras são $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-}$.

5 $\text{CH}_2\text{-}$.
Em uma forma de realização, nenhuma porção ligadora é -

é $\text{-CH}_2\text{-}$.
Em uma forma de realização, exatamente uma porção ligadora

ligadoras são $\text{-CH}_2\text{-}$.
Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, inclui um

10 grupo $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-}$ ou $\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$ (como em, por exemplo, $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-}$, $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$, $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-CH}_2\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$, etc.).

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, inclui um grupo $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$ (como em, por exemplo, $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$, $\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-CH}_2\text{-}$, etc.).
15

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 2 ou 3 porções ligadoras.

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 3 ou 4 porções ligadoras.

20 Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 2 porções ligadoras.

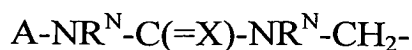
Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 3 porções ligadoras.

25 Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 4 porções ligadoras.

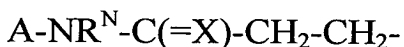
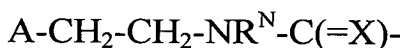
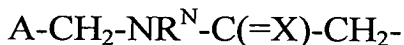
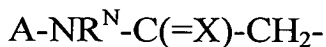
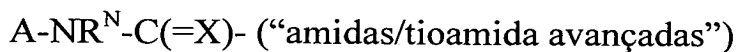
Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

$\text{A-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$ (“uréias/tiouréias”)

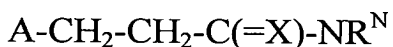
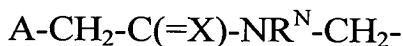
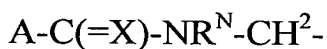
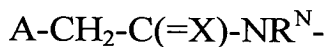
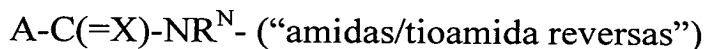
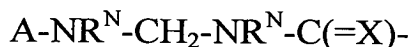
$\text{A-CH}_2\text{-NR}^{\text{N}}\text{-C(=X)-NR}^{\text{N}}\text{-}$



Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



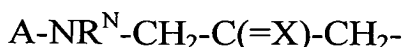
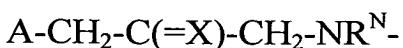
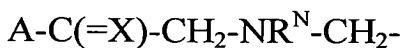
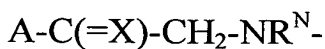
A- $NR^N-C(=X)-CH_2-NR^N-$ (“amidas/tioamida aminas avançadas”)

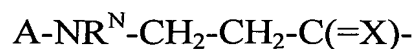


A- $NR^N-CH_2-C(=X)-NR^N-$ (“amidas/tioamida aminas reversas”)

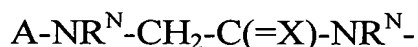
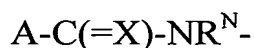
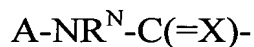
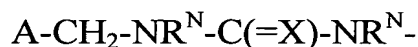
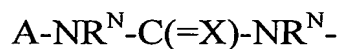


Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

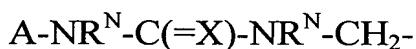
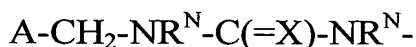




Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

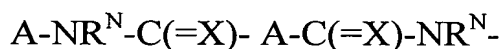


Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



5 Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente A-NR^N-C(=X)-NR^N-.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



10 Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente: A-C(=X)-NR^N-.

Em uma forma de realização, X é =O (“uréias”, “amidas”, etc.).

Em uma forma de realização, X é =S (“tiouréias”, “tioamidas”, etc.).

15 Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente A-NR^N-C(=O)-NR^N-.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é

independentemente A-NH-C(=O)-NH-.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente: A-C(=O)-NR^N-.

5 Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente: A-C(=O)-NH-.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente A-NR^N-C(=O)-.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=O)-.

10 O Grupo Ligador L: Sulfonamidas etc.

Em uma forma de realização, L é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções ligadoras; em que:

15 cada porção ligadora é independentemente -CH₂-, -NR^N- ou -S(=O)₂-;

ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-,

ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-;

exatamente uma porção ligadora é -S(=O)₂-;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-.

20 A frase “nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-” é intencionado excluir possibilidades tais como -NR^N-NR^N-S(=O)₂-.

Em uma forma de realização, exatamente uma porção ligadora é -NR^N-.

25 Em uma forma de realização, exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-.

Em uma forma de realização, nenhuma porção ligadora é -CH₂-.

Em uma forma de realização, exatamente uma porção ligadora é -CH₂-.

Em uma forma de realização, exatamente duas porções ligadoras são $-\text{CH}_2-$.

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, inclui um grupo $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ (como em, por exemplo, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$, etc.).

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, inclui um grupo $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ (como em, por exemplo, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$, etc.).

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 2 ou 3 porções ligadoras.

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 3 ou 4 porções ligadoras.

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 2 porções ligadoras.

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 3 porções ligadoras.

Em uma forma de realização, o grupo ligador, L, é formado por uma cadeia de 4 porções ligadoras.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ (“sulfamidas”)

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$

$\text{A}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{\text{N}}-$

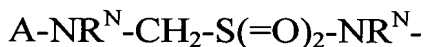
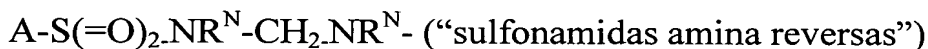
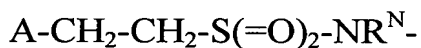
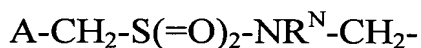
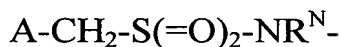
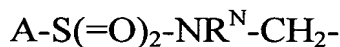
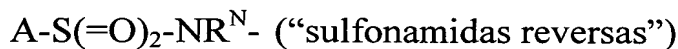
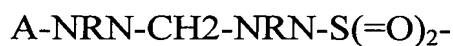
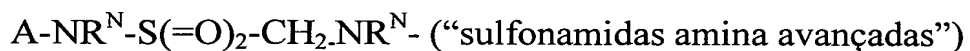
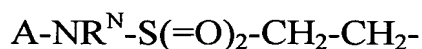
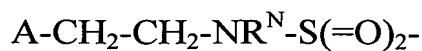
Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$ (“sulfonamidas avançadas”)

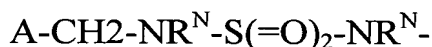
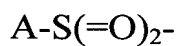
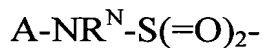
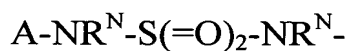
$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2-$

$\text{A}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$

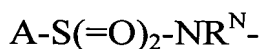
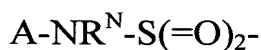
$\text{A}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2-$



Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



5 Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de: A-S(=O)₂-NR^N-.

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente selecionado de: A-S(=O)₂-NH-.

Os Grupos R^N

Cada um dos grupos R^N é independentemente -H, alquila C_{1-3} ou alquenila C_{2-3} saturados .

Em uma forma de realização, cada um dos grupos R^N é independentemente -H ou alquila C_{1-3} saturado.

Em uma forma de realização, cada um dos grupos R^N é independentemente -H ou -Me.

Em uma forma de realização, cada um dos grupos R^N é independentemente -H.

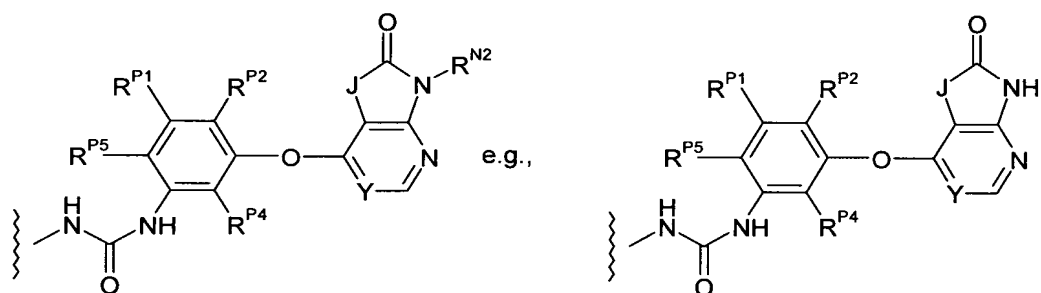
Por exemplo:

Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=X)-NH-.

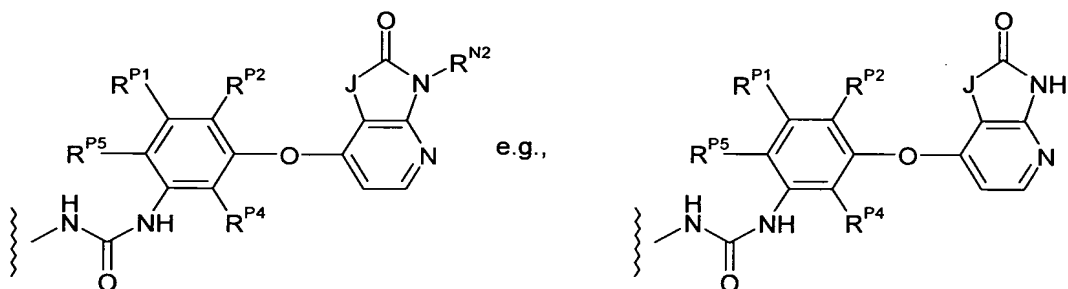
Em uma forma de realização, o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=O)-NH-.

Algumas Classes preferidas de Compostos: Uréias

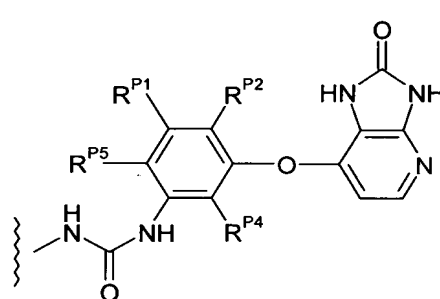
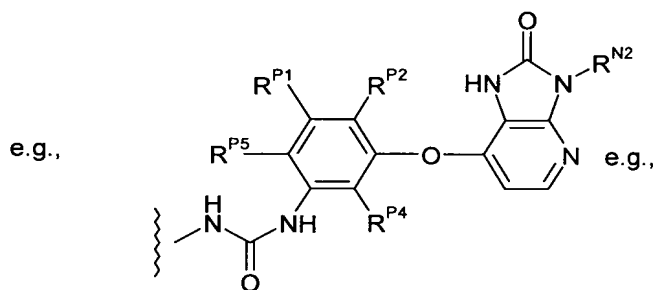
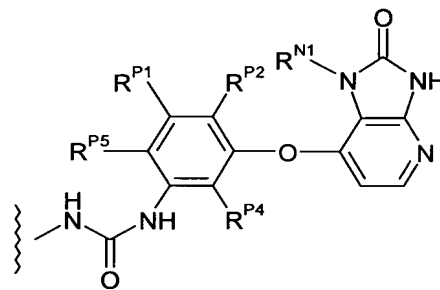
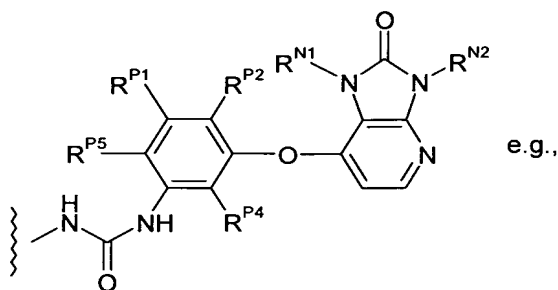
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



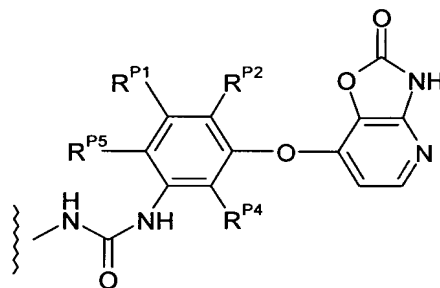
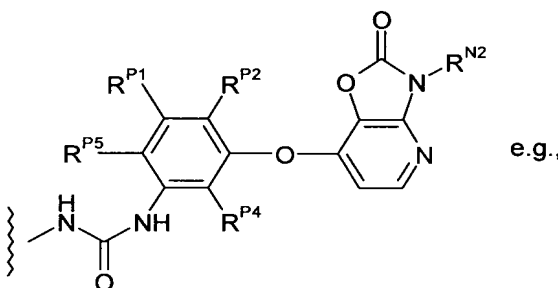
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



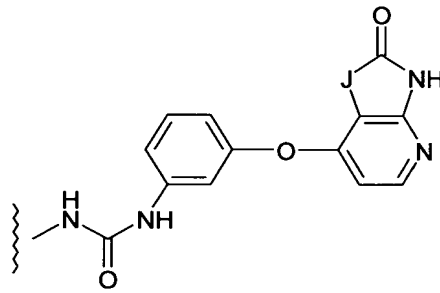
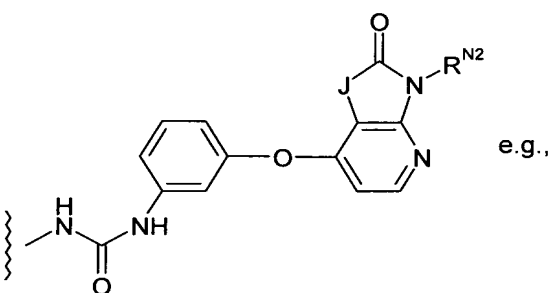
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



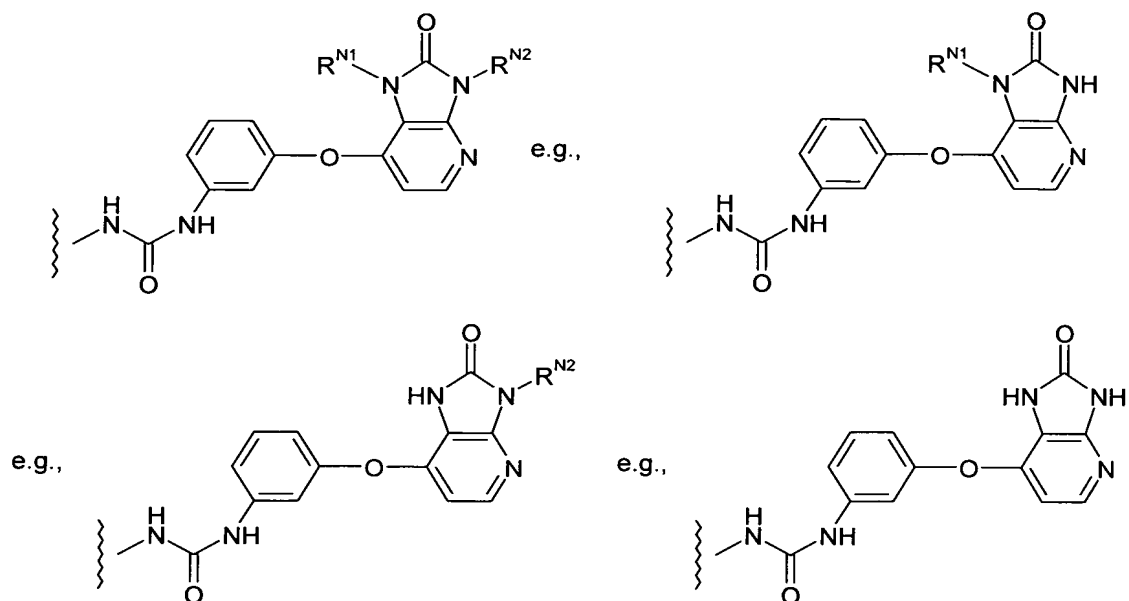
5 Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



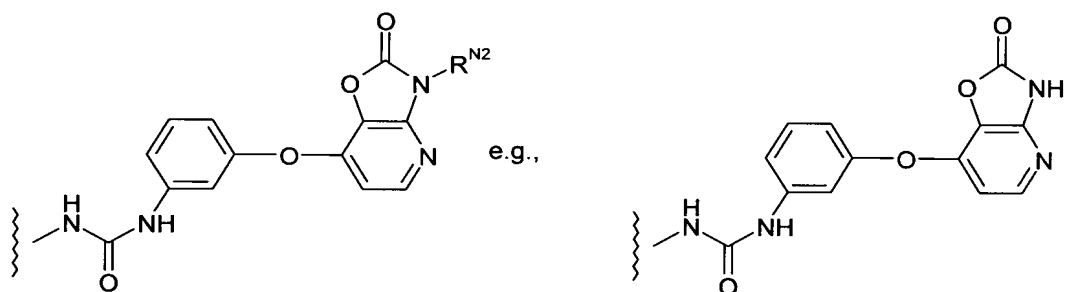
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:

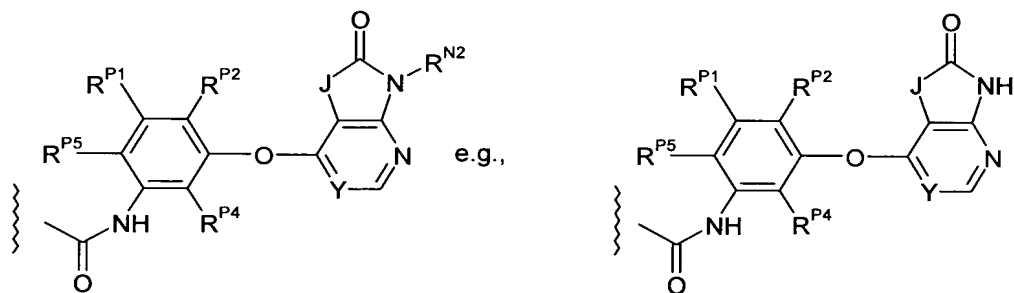


Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:

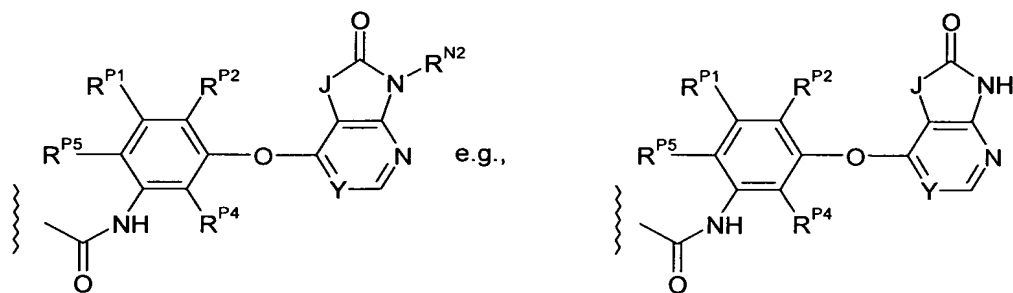


Algumas Classes preferidas de Compostos: Amidas

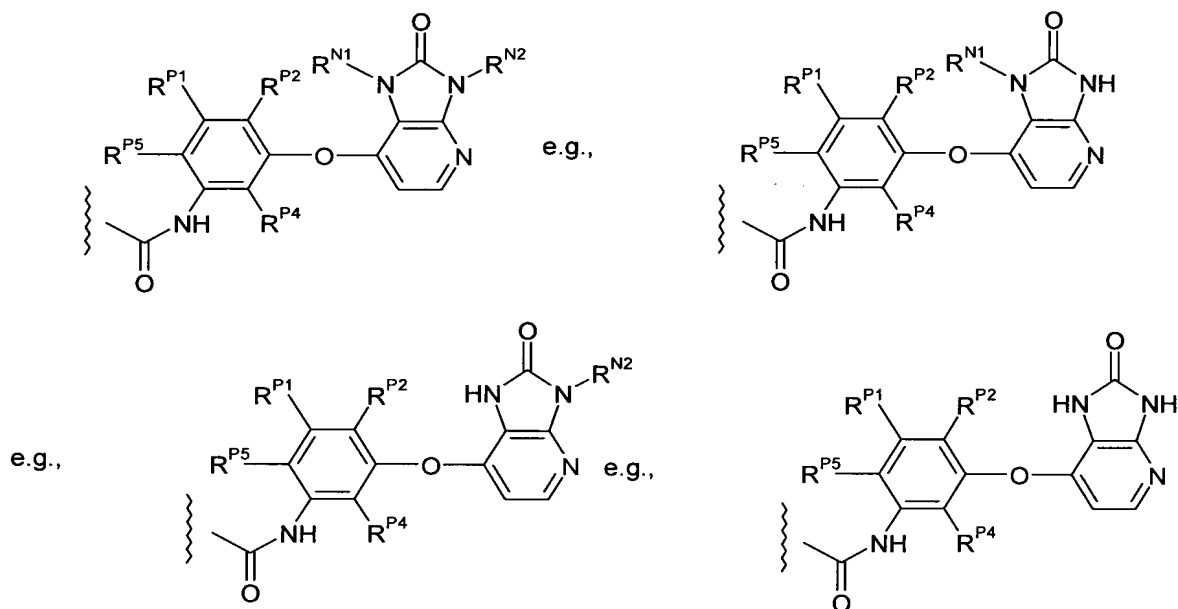
5 Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



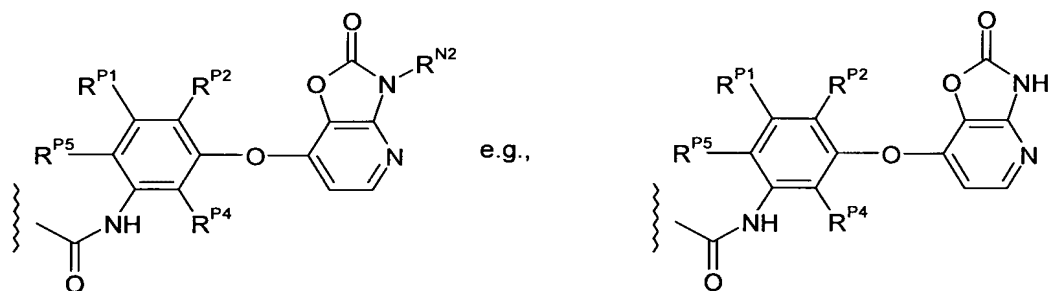
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:

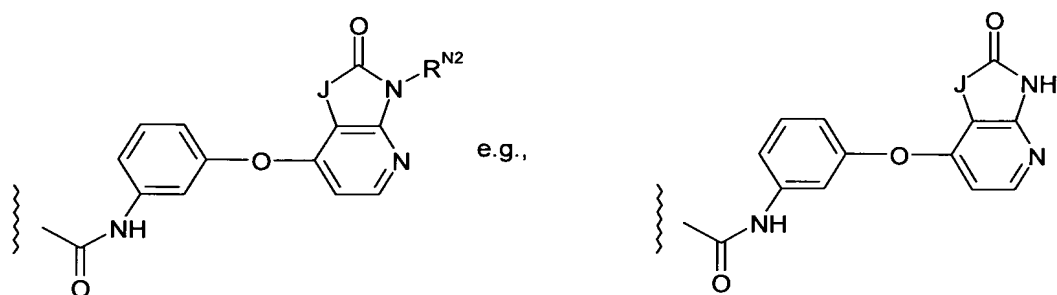


Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:

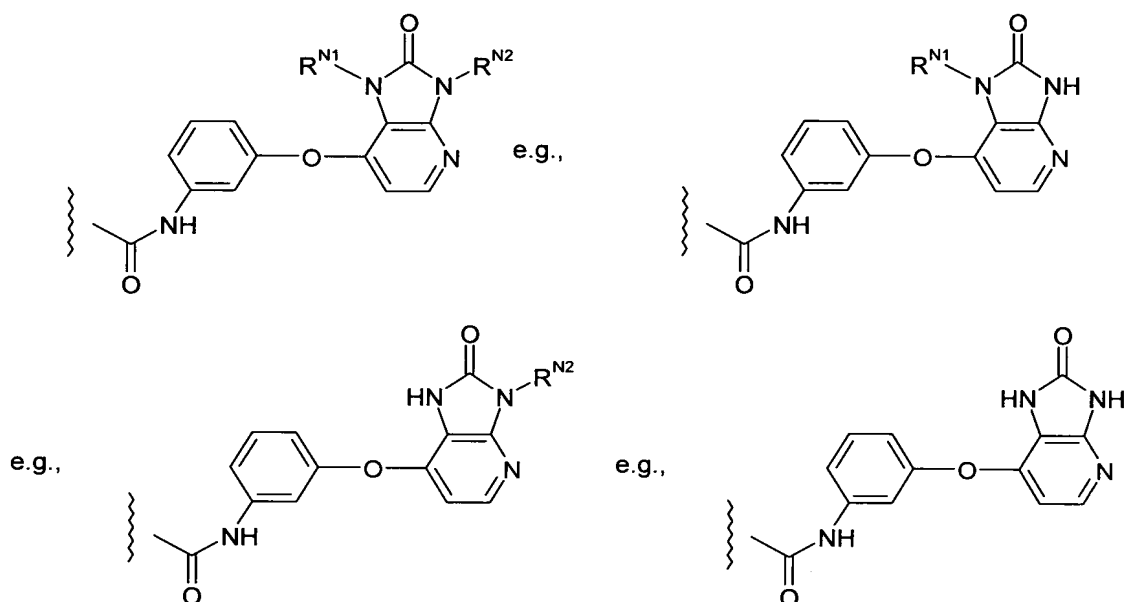


5

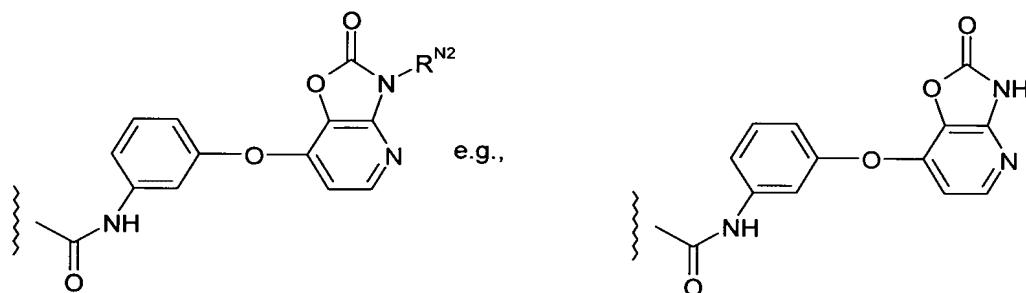
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



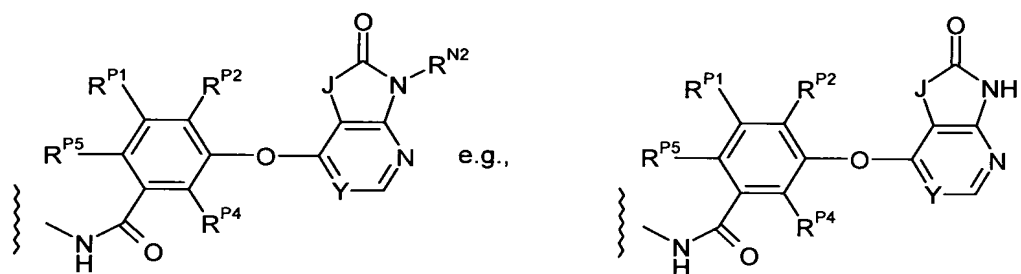
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



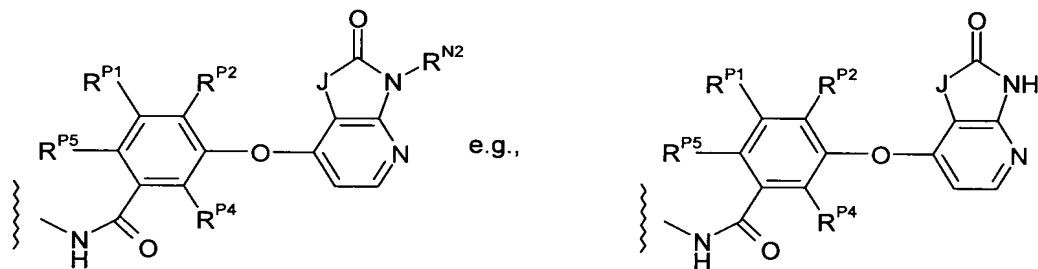
5

Algumas Classes preferidas de Compostos: Amidas Reversas

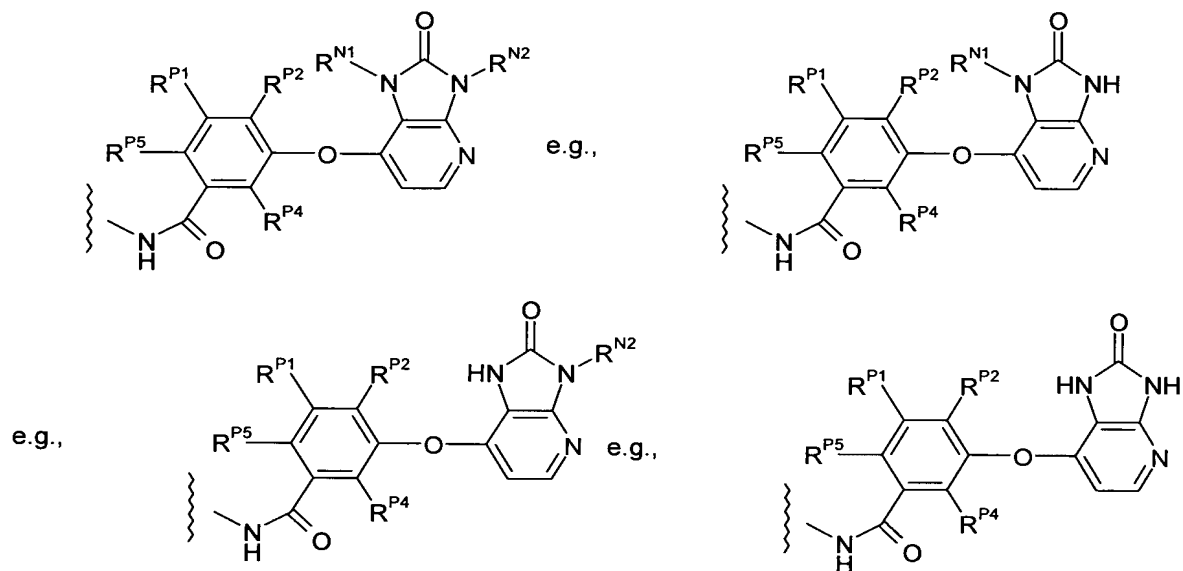
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



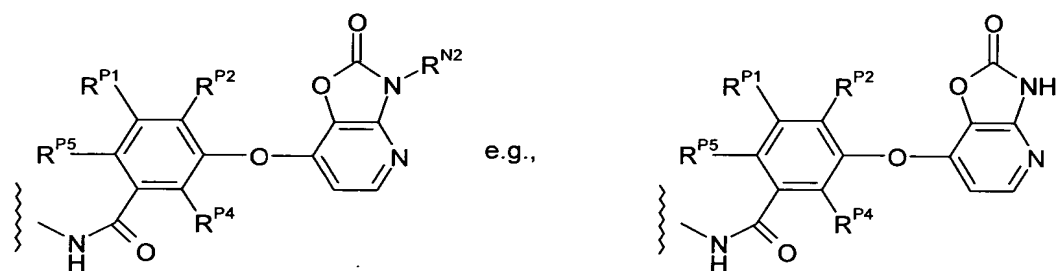
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



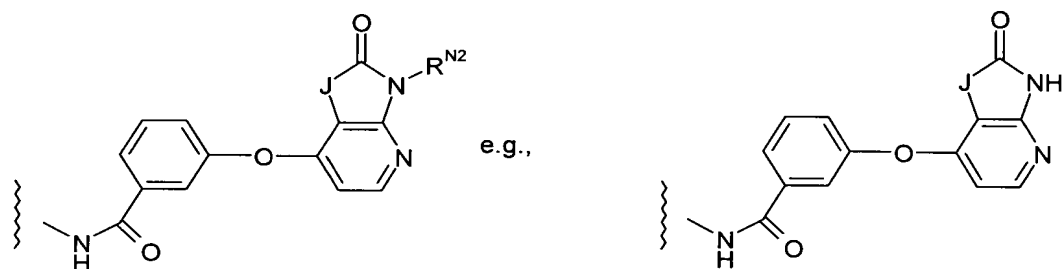
Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



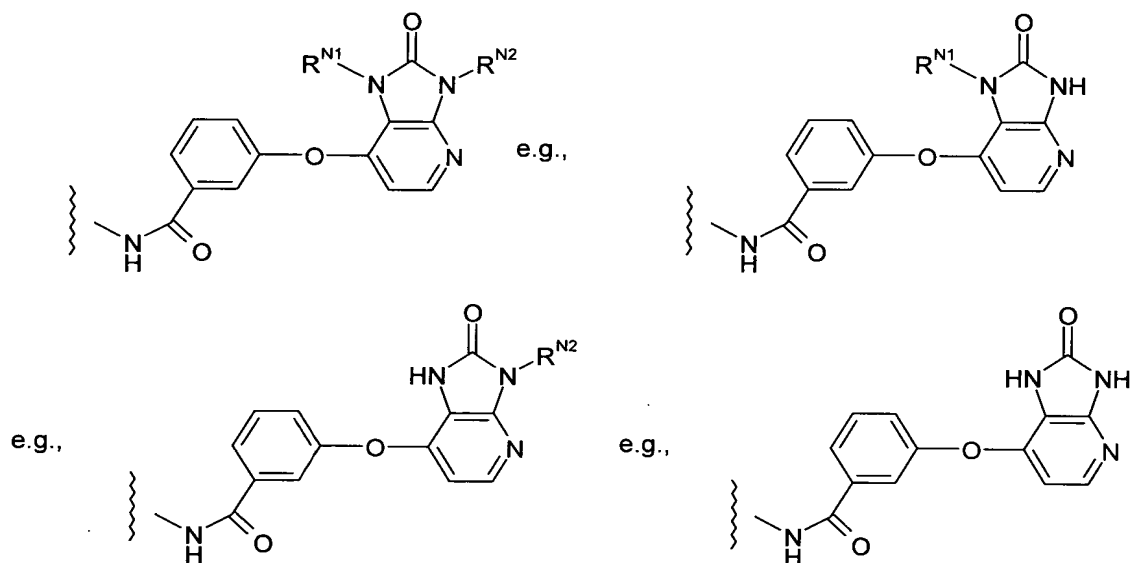
5 Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:

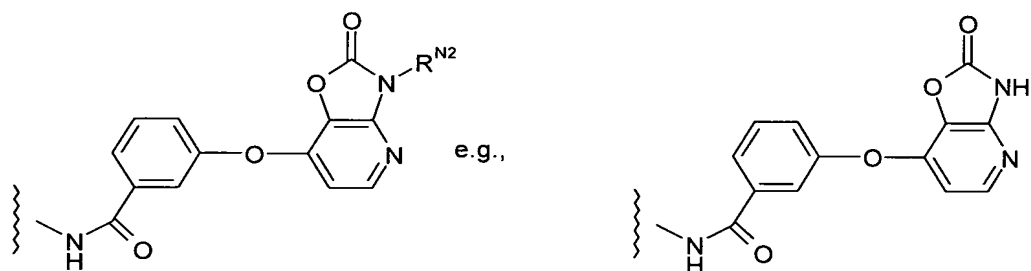


Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



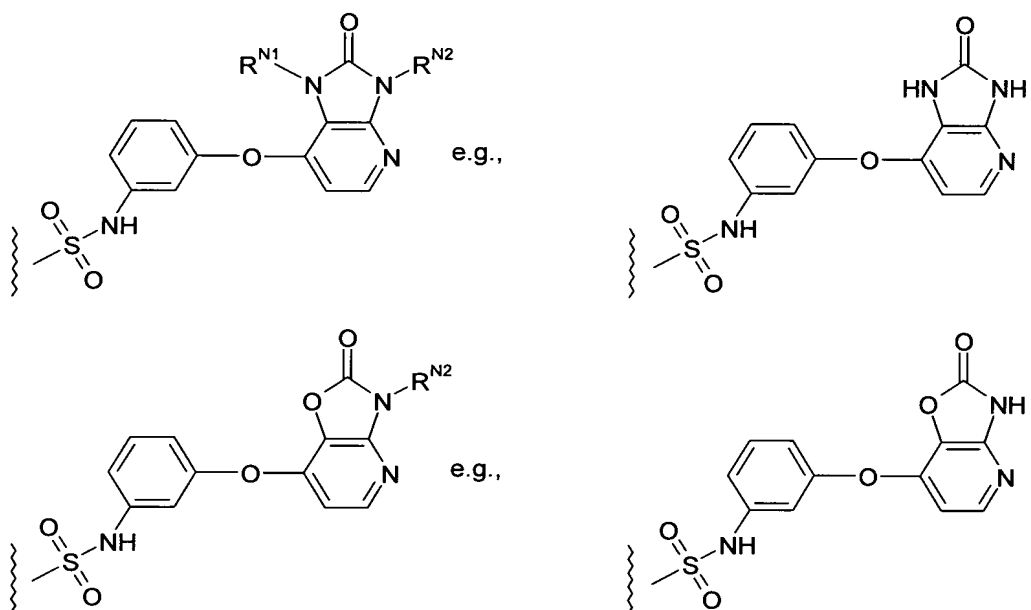
5

Uma classe particularmente preferida de compostos tem os seguintes motivos:



Algumas Classes Preferidas de Compostos: Sulfonamidas

Em uma forma de realização, o grupo -NH-C(=O)-NH- nas estruturas mostradas acima sob o título “Algumas Classes Preferidas de Compostos: Uréias” é substituído com $\text{-S(=O)}_2\text{NH-}$, como em por exemplo:



5

O Grupo A

O grupo A é independentemente:

carboarila C_{6-14} ,

heteroarila C_{5-14} ,

carbocíclico C_{3-12} ,

heterocíclico C_{3-12} ;

e é independentemente não substituído ou substituído.

10

Em uma forma de realização, A é independentemente carboarila C_{6-14} ou heteroarila C_{5-14} e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente carboarila C_{6-12} ou heteroarila C_{5-12} e é independentemente não substituído ou substituído.

5 Em uma forma de realização, A é independentemente carboarila C_{6-10} ou heteroarila C_{5-10} e é independentemente não substituído ou substituído.

10 Em uma forma de realização, A é independentemente monocíclico ou bicíclico (por exemplo, “5 a 6” anéis fundidos, “6 a 6” anéis fundidos) carboarila C_{6-10} ou heteroarila C_{5-10} monocíclico ou bicíclico (por exemplo, tendo 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos do anel aromáticos, por exemplo, selecionado de nitrogênio e oxigênio) e é independentemente não substituído ou substituído.

15 Em uma forma de realização, A é independentemente carboarila C_6 heteroarila C_{5-6} monocíclico ou monocíclico (por exemplo, tendo 1, 2 ou 3 átomos do anel aromáticos, por exemplo, selecionado de nitrogênio e oxigênio) e é independentemente não substituído ou substituído.

20 Em uma forma de realização, A é independentemente derivado de: benzeno (isto é, fenila), naftaleno (isto é, naftila), fluoreno, pirrol, piridina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, imidazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol, benzofurano, cromano indol, isoindol, 2,3-diidro-1H-indol, benzimidazol, 1,3-diidrobenzimidazol, benzoxazol, benzotiofurano, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, piridopiridina, quinoxalina, 1,2,3,4-tetraidroquinoxalina, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazina, benzodiazepina, 25 carbazol, acridina; e é independentemente não substituído ou substituído (incluindo, por exemplo, 1,3-diidro-benzimidazol-2-ona; 1,3-diidro-indol-2-ona, etc.).

A frase “derivado de,” como usado neste contexto, diz respeito a grupos que têm os mesmos átomos do anel, na mesma

orientação/configuração, como o composto precursor e assim inclui substituído por carbonila e outros derivados substituídos. Por exemplo, 1-metila-1H-pirrolila é derivado de “pirrol”. No caso mais simples, a frase “é independentemente derivado de...” podem ser substituído com “é independentemente uma quantidade monovalente, monodentada obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel de...”

Em uma forma de realização, A é independentemente derivado de: benzeno, naftaleno, pirrol, piridina, furano, tiofeno, benzotiofeno, oxazol, isoxazol, tiadiazol, benzotiadiazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol, quinolina, isoquinolina; e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, pirrolila, piridinila, furanoíla, tienila, benzotienila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, benzotiadiazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tetrazolila, quinolinila, isoquinolinila; e é independentemente não substituído ou substituído:

Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanoíla, benzotienila, benzotia-diazolila, quinolinila, isoquinolinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanoíla, benzotienila, benzo-tiadiazolila; e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila e piridinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente fenila e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente pirazolila e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente piridinila e é independentemente não substituído ou substituído.

5 Em uma forma de realização, A é independentemente naftila e é independentemente não substituído ou substituído.

 Em uma forma de realização, A é independentemente carbocíclico C_{3-12} (por exemplo, cicloalquila C_{3-12} saturado, cicloalquenila C_{3-12}) ou heterocíclico C_{3-12} e é independentemente não substituído ou substituído.
10

 Em uma forma de realização, A é independentemente carbocíclico C_{5-10} (por exemplo, cicloalquila C_{3-10} saturado, ciclo-alquenila C_{3-10}) ou heterocíclico C_{5-10} e é independentemente não substituído ou substituído.

15 Em uma forma de realização, A é independentemente carbocíclico C_{3-12} monocíclico ou bicíclico (por exemplo, cicloalquila C_{3-12} saturado, cicloalquenila C_{3-12}) ou heterocíclico C_{3-12} monocíclico ou bicíclico e é independentemente não substituído ou substituído.

 Em uma forma de realização, A é independentemente carbocíclico C_{5-8} (por exemplo, cicloalquila C_{5-8} saturado, cicloalquenila C_{5-8}) ou heterocíclico C_{5-8} e é independentemente não substituído ou substituído.
20

 Em uma forma de realização, A é independentemente carbocíclico C_{5-8} monocíclico (por exemplo, cicloalquila C_{5-8} saturado, cicloalquenila C_{5-8}) ou heterocíclico C_{5-8} monocíclico (por exemplo, tendo 1, 2 ou 3 átomos do anel, por exemplo, selecionado de nitrogênio e oxigênio) e é independentemente não substituído ou substituído.
25

 Em uma forma de realização, A é independentemente derivado de: ciclopentano, cicloexano, tetraidrofurano, tetraidropirano, dioxano, pirrolidina, piperidina, piperzina; e é independentemente não substituído ou

substituído (incluindo, por exemplo, piperidinona, dimetiltetrahidropirano, etc.).

Em uma forma de realização, A é independentemente: ciclopentila, cicloexila, tetraidrofuranoíla, tetraidropiranila, dioxanila, 5 pirrolidinila, piperidinila, piperzinila; e é independentemente não substituído ou substituído (incluindo, por exemplo, piperidinonila, dimetiltetrahidropiranila, etc.).

Em uma forma de realização, A é independentemente selecionado por aqueles (grupos de núcleo) exemplificados sob o título 10 “Algumas Formas de Realização Preferidas” e é independentemente não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais substituintes independentemente selecionado daqueles substituintes exemplificados sob o título “Algumas Formas de Realização Preferidas.”

Os substituintes no Grupo A

15 O grupo A é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente não substituído.

20 Em uma forma de realização, A é independentemente substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais (por exemplo, 1 a 5; 1 a 4; 1 a 3; 1 ou 2; 2 a 5; 2 a 4; 2 ou 3; 1; 2; 3; 4; 5) substituintes.

25 Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado dos seguintes:

(1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido ou tioamido; (4) acila; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidróxi; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) acilóxi; (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino ou tioacilamino; (16) aminoacilamino ou aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonila; (19)

sulfonato; (20) sulfonamido; (21) arila C₅₋₂₀ alquila C₁₋₇; (22) Arila C₅₋₂₀; (23) heterociclila C₃₋₂₀; (24) alquila C₁₋₇; (25) oxo; (26) imino; (27) hidroxiiimino; (28) fosfato.

5 Em uma forma de realização, adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-.

Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado dos seguintes:

- (1) -C(=O)OH;
- 10 (2) -C(=O)OR¹, em que R¹ é independentemente como definido em (21), (22), (23) ou (24);
- (3) -C(=O)NR²R³ ou -C(=S)NR²R³, em que cada um de R² e R³ é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); ou R² e R³ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados
- 15 formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;
- (4) -C(=O)R⁴, em que R⁴ é independentemente -H ou como definido em (21), (22), (23) ou (24);
- (5) -F, -Cl, -Br, -I;
- (6) -CN;
- 20 (7) -NO₂;
- (8) -OH;
- (9) -OR⁵, em que R⁵ é independentemente como definido em (21), (22), (23) ou (24);
- (10) -SH;
- 25 (11) -SR⁶, em que R⁶ é independentemente como definido em (21), (22), (23) ou (24);
- (12) -OC(=O)R⁷, em que R⁷ é independentemente como definido em (21), (22), (23) ou (24);
- (13) -OC(=O)NR⁸R⁹, em que cada um de R⁸ e R⁹ é

independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); ou R⁸ e R⁹ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(14) -NR¹⁰R¹¹, em que cada um de R¹⁰ e R¹¹ é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); ou R¹⁰ e R¹¹ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(15) -NR¹²C(=O)R¹³ ou -NR¹²C(=S)R¹³, em que R¹² é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); e R¹³ é independentemente -H ou como definido em (21), (22), (23) ou (24);

(16) -NR¹⁴C(=O)NR¹⁵R¹⁶ ou -NR¹⁴C(=S)NR¹⁵R¹⁶, em que R¹⁴ é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); e cada um de R¹⁵ e R¹⁶ é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); ou R¹⁵ e R¹⁶ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(17) -NR¹⁷SO₂R¹⁸, em que R¹⁷ é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); e R¹⁸ é independentemente -H ou como definido em (21), (22), (23) ou (24);

(18) -SO₂R¹⁹, em que R¹⁹ é independentemente como definido em (21), (22), (23) ou (24);

(19) -OSO₂R²⁰ e em que R²⁰ é independentemente como definido em (21), (22), (23) ou (24);

(20) -SO₂NR²¹R²², em que cada um de R²¹ e R²² é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24); ou R²¹ e R²² quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos do anel;

(21) Arila C₅₋₂₀ alquila C₁₋₇, por exemplo, em que arila C₅₋₂₀ é como definido em (22); não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos como definido em (1) a (28);

(22) Arila C_{5-20} , incluindo carboarila C_{6-20} e heteroarila C_{5-20} ; não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos como definido em (1) a (28);

5 (23) heterociclila C_{3-20} ; não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos como definido em (1) a (28);

(24) alquila C_{1-7} , incluindo:

alquila C_{1-7} saturado;

alquila C_{1-7} insaturado, por exemplo, alquenila C_{2-7} e alquinila C_{2-7} ;

10 cicloalquenila C_{1-7} , por exemplo, cicloalquila C_{3-7} cicloalquenila C_{3-7} , cicloalquinila C_{3-7} ;

alquila C_{1-7} alifático (linear ou ramificado);

alquila C_{1-7} não substituído;

15 alquila C_{1-7} substituído, por exemplo, substituído com um ou mais grupos como definido em (1) a (23) e (25) a (28),

por exemplo, halo-alquila C_{1-7} ;

por exemplo, amino-alquila C_{1-7} (por exemplo, $-(CH_2)_w$ -amino, w é 1, 2, 3 ou 4);

20 por exemplo, carboxialquila C_{1-7} (por exemplo, w é 1, 2, 3 ou 4);

por exemplo, acil-alquila C_{1-7} (por exemplo, $-(CH_2)_w-C(=O)R^4$, w é 1, 2, 3 ou 4);

por exemplo, hidróxi-alquila C_{1-7} (por exemplo, $-(CH_2)_w-OH$, w é 1, 2, 3 ou 4);

25 por exemplo, alcóxi C_{1-7} alquila C_{1-7} (por exemplo, w é 1, 2, 3 ou 4);

(25) $=O$;

(26) $=NR^{23}$, em que R^{23} é independentemente $-H$; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24);

(27) =NOH;

(28) $-P(=O)(OR^{24})_2$ e $-OP(=O)(OR^{24})_2$, em que cada R^{24} é independentemente -H; ou como definido em (21), (22), (23) ou (24).

Em uma forma de realização, adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2O-$.

Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado dos seguintes:

(1) $-C(=O)OH$;

10 (2) $-C(=O)OMe$, $-C(=O)OEt$, $-C(=O)O(iPr)$, $-C(=O)O(tBu)$; $-C(=O)O(cPr)$; $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OMe$, $-C(=O)OCH_2CH_2OEt$; $-C(=O)OPh$, $-C(=O)OCH_2Ph$;

(3) $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NMe_2$, $-(C=O)NEt_2$, $-(C=O)N(iPr)_2$, $-(C=O)N(CH_2CH_2OH)_2$; $-(C=O)$ -morfolino, $-(C=O)NHPh$, $-(C=O)NHCH_2Ph$;

15 (4) $-C(=O)H$, $-(C=O)Me$, $-(C=O)Et$, $-(C=O)(tBu)$, $-(C=O)$ -cHex, $-(C=O)Ph$; $-(C=O)CH_2Ph$;

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(6) -CN;

(7) $-NO_2$;

20 (8) -OH;

(9) $-OMe$, $-OEt$, $-O(iPr)$, $-O(tBu)$, $-OPh$, $-OCH_2Ph$;

$-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$;

$-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OMe$, $-OCH_2CH_2OEt$;

$-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2N(iPr)_2$;

25 $-OCH_2CH_2$ -morfolino, $-OCH_2CH_2$ -piperazino, $-OCH_2CH_2$ -pirrolidino;

$-OPh-Me$, $-OPh-OH$, $-OPh-OMe$, $-OPh-F$, $-OPh-Cl$, $-OPh-Br$, $-OPh-I$;

(10) $-SH$;

- (11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH₂Ph;
- (12) -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)(iPr), -OC(=O)(tBu); -
OC(=O)(cPr); -OC(=O)CH₂CH₂OH, -OC(=O)CH₂CH₂OMe, -
OC(=O)CH₂CH₂OEt; -OC(=O)Ph, -OC(=O)CH₂Ph;
- 5 (13) -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe₂, -
OC(=O)NH₂Et, -OC(=O)NEt₂, -OC(=O)NHPh, -OC(=O)NCH₂Ph;
- (14) -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂,
-N(CH₂CH₂OH)₂; NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;
- (15) -NH(C=O)Me, -NH(C=O)Et, -NH(C=O)nPr, -
10 NH(C=O)Ph, -NHC(=O)CH₂Ph; -NMe(C=O)Me, -NMe(C=O)Et, -
NMe(C=O)Ph, -NMeC(=O)CH₂Ph;
- (16) -NH(C=O)NH₂, -NH(C=O)NHMe, -NH(C=O)NH₂Et, -
NH(C=O)NHPh, -NH(C=O)NHCH₂Ph; -NH(C=S)NH₂, -NH(C=S)NHMe, -
NH(C=S)NH₂Et, -NH(C=S)NHPh, -NH(C=S)NHCH₂Ph;
- 15 (17) -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Ph, -NHSO₂PhMe, -
NHSO₂CH₂Ph; -NMeSO₂Me, -NMeSO₂Et, -NMeSO₂Ph, -NMeSO₂PhMe, -
NMeSO₂CH₂Ph;
- (18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -
SO₂CH₂Ph;
- 20 (19) -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂Et, -OSO₂Ph, -OSO₂PhMe, -
OSO₂CH₂Ph;
- (20) -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NH₂Et, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂,
-SO₂-morfolino, SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph;
- (21) -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl;
- 25 (22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl,
-Ph-Br, -Ph-I; piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila; furanoíla,
tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tia-diazolila;
- (23) pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila,
piperazinila, azepinila, tetraidrofuranoíla, tetraidropiranila, morfolinila,

azetidinila;

(24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -iPe, ter-Pe, neo-Pe;

-cPr, -cHex; -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

5 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ e -CH₂CF₃;

-CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;

-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt,

-CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂;

10 -CH₂CH₂-morfolino, -CH₂CH₂-piperazino, -CH₂CH₂-pirrolidino;

(25) =O;

(26) =NH, =NMe; =NEt;

(27) =NOH;

15 (28) -OP(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OMe)₂, -P(=O)(OMe)₂.

Em uma forma de realização, adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-.

20 Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado daqueles definidos acima nos grupos (3), (5), (6), (8), (9), (14), (15), (18), (20), (21), (22), (23), (24) e (25).

Em uma forma de realização, adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar -OCH₂O-,
25 -OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-.

Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado de -G¹ e -G² e adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar -OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-, em que:

cada $-G^1$ é independentemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^Z$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^Z$, $-SR^Z$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-SCF_3$, $-SCF_2CF_2H$, $-NH_2$, $-NHR^Z$, $-NR^Z_2$, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-metil-piperazino, morfolino ou tiomorfolino;

5 em que cada R^Z é alquila $1-6$ saturado alifático ou cicloalquila C_{3-6} saturado; e

cada $-G^2$ é independentemente: fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, pirrolila, imidazolila ou $-CH_2$ -fenila;

10 em que cada fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, pirrolila e imidazolila é opcionalmente substituído com um ou mais grupos $-G^1$.

Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado dos seguintes: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$;

$-OH$;

15 $-OMe$, $-OEt$, $-OCF_3$;

$-NH_2$, $-NHMe$, $-NHEt$, piperidino, piperazino, morfolino; $-Me$, $-Et$, $-CF_3$.

20 Em uma forma de realização, adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar $-OCH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2O-$.

Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado daqueles definidos sob o título “Os Substituintes no Grupo R^{N1} ” acima.

25 Em uma forma de realização, os substituintes são independentemente selecionado daqueles substituintes exemplificados sob o título “Algumas Formas de Realização Preferidas.”

Em uma forma de realização, A é fenila opcionalmente substituído e os substituintes no grupo fenila são independentemente selecionados de:

- (2) $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{iPr})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{tBu})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{cPr})$;
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$;
- 5 (3) $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NMe}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NEt}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{iPr})_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$; $-(\text{C}=\text{O})$ -morfolino, $-(\text{C}=\text{O})\text{NHPh}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$;
- (5) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$;
- (6) $-\text{CN}$;
- (8) $-\text{OH}$;
- 10 (9) $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$, $-\text{O}(\text{iPr})$, $-\text{O}(\text{tBu})$, $-\text{OPh}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$;
 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$;
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$;
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$;
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -morfolino, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -piperazino, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -
- 15 pirrolidino;
 $-\text{OPh-Me}$, $-\text{OPh-OMe}$, $-\text{OPh-F}$, $-\text{OPh-Cl}$, $-\text{OPh-Br}$, $-\text{OPh-I}$;
- (11) $-\text{SMe}$, $-\text{SEt}$, $-\text{SPh}$, $-\text{SCH}_2\text{Ph}$;
- (13) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHPh}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{Ph}$;
- 20 (14) $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NH}(\text{iPr})$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$;
 $-\text{NHPh}$, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$; piperidino, piperazino, morfolino;
- (15) $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{nPr}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$;
- 25 $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$;
- (17) $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NHSO}_2\text{PhMe}$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;
- (18) $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{PhMe}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

SO₂CH₂Ph;

(20) -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHEt, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂,
-SO₂-morfolino, -SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph;

(21) -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl;

5 (22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl,
-Ph-Br, -Ph-I;

piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila; furanoíla, tio-
fenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila;

10 (23) pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila,
piperazinila, azepinila, tetraidrofuranoíla, tetraidropiranila, morfolinila,
azetidinila;

(24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -iPe, ter-
Pe, neo-Pe;

-cPr, -cHex; -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

15 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ e -
CH₂CF₃;

-CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;

-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -

CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂;

20 -CH₂CH₂-morfolino, -CH₂CH₂-piperazino, -CH₂CH₂-
pirrolidino.

Em uma forma de realização, adicionalmente, dois
substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar -OCH₂O-,
-OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-.

25 Em uma forma de realização, A é fenila opcionalmente
substituído e os substituintes no grupo fenila são independentemente
selecionados de:

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(8) -OH;

(9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;

-OCF₃, -OCH₂CF₃;

-OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;

-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂,

5 (14) -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂,
-N(CH₂CH₂OH)₂;

-NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;

(22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OMe, -Ph-F, -Ph-Cl; piridila, pirazinila,
10 pirimidinila, piridazinila; furanoíla, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila,
oxazolila, tiazolila, tiadiazolila;

(23) pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, azepinila,
tetraidro-furanoíla, tetraidropiranila, morfolinila, azetidinila;

(24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe; -cPr, -
cHex;

15 -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂; -CF₃,

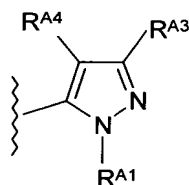
-CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ e -CH₂CF₃;

-CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;

-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -
CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂.

20 Em uma forma de realização, adicionalmente, dois
substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar OCH₂O-,
-OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-.

Em uma forma de realização, A é pirazolila opcionalmente
substituído e tem a seguinte fórmula:



25 em que:

R^{A4} é H;

R^{A3} é independentemente selecionado de:

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(22) -Ph;

(24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe; -cPr, -

5 cHex;

-CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ e -CH₂CF₃;

R^{A1} é independentemente selecionado de:

(22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl,

-Ph-Br, -Ph-I;

10 piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila; furanoíla, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila;

(23) pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, azepinila, tetraidrofuranoíla, tetraidropiranila, morfolinila, azetidinila;

(24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;

15 -cPr, -cHex; -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ e -CH₂CF₃;

-CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;

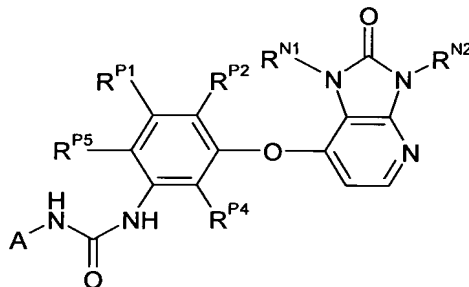
-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -

CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂.

20

Algumas Classes preferidas de Compostos

(A) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

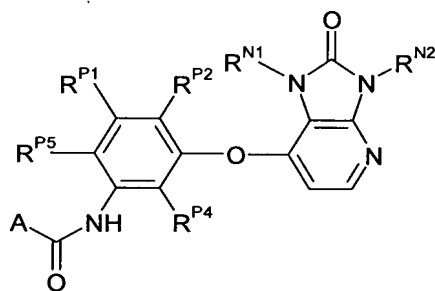
R^{N2} é independentemente como aqui definido;

cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente como aqui

5 definido;

A é independentemente como aqui definido.

(B) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró
 . 10 medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

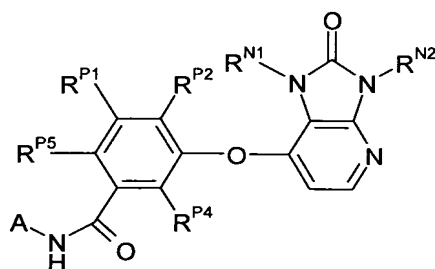
R^{N2} é independentemente como aqui definido;

cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente como aqui

15 definido;

A é independentemente como aqui definido

(C) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró
 20 medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

5 cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido.

Para cada uma das classes de (A) a (C), as seguintes formas de realização também são formas de realização preferidas:

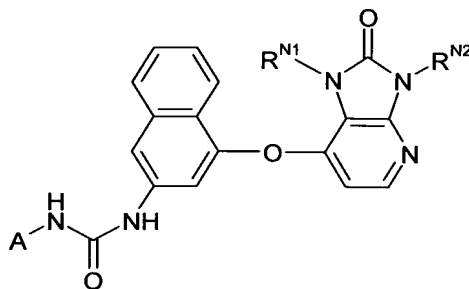
10 Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -F, -Cl ou -SMe.

Em uma forma de realização, cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -F ou -Cl.

Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

15 Em uma forma de realização, R^{P1} e R^{P5} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H.

20 (D) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

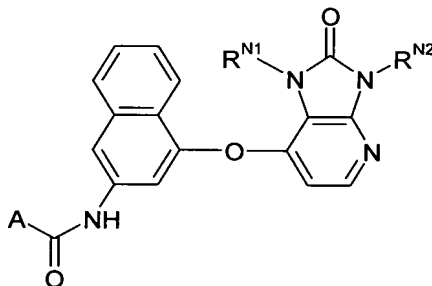
R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido.

5

(E) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

10

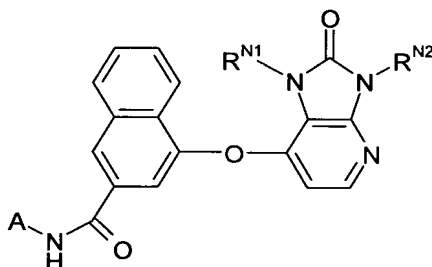
R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido

15

(F) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmaceuticamente aceitáveis:



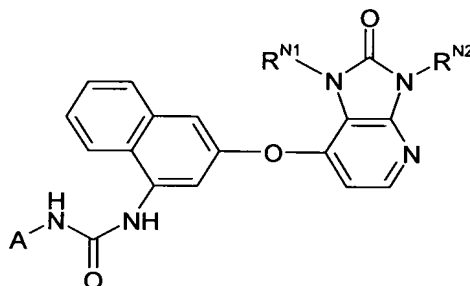
em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido.

- (G) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



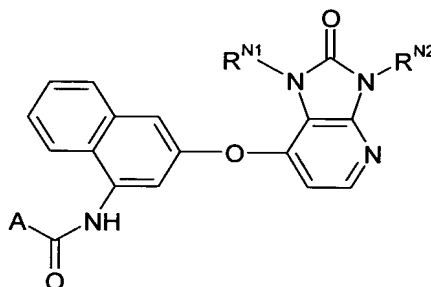
em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido.

- 10 (H) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

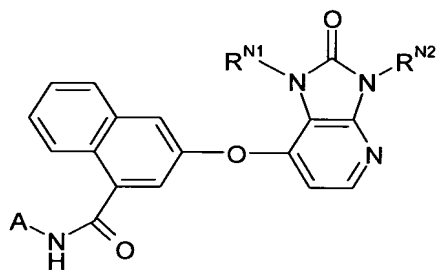
- 15 R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido

- (I) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos,

amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

5 R^{N2} é independentemente como aqui definido;

A é independentemente como aqui definido.

Para cada uma das classes de (A) a (I), as seguintes formas de realização são especialmente preferidas:

10 Em uma forma de realização, R^{N1} é independentemente -H ou -Me.

Em uma forma de realização, R^{N1} é independentemente -H.

Em uma forma de realização, R^{N2} é independentemente -H ou -Me.

Em uma forma de realização, R^{N2} é independentemente -H.

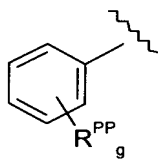
15 Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanoíla, benzotienila, benzotia-diazolila, quinolinila, isoquinolinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

20 Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanoíla, benzotienila, benzotia-diazolila; e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente fenila e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é um grupo fenila da seguinte

fórmula:



em que:

g é independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

cada R^{PP} é independentemente um substituinte como definido

5 sob o título “Os Substituintes no Grupo A”.

Em uma forma de realização, g é independentemente 0, 1 ou 2.

Em uma forma de realização, g é independentemente 0.

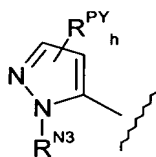
Em uma forma de realização, g é independentemente 1.

Em uma forma de realização, g é independentemente 2.

10 Em uma forma de realização, cada R^{PP} é independentemente (5) halo, (9) éter (por exemplo, alcóxi C_{1-7}) ou (24) alquila C_{1-7} , incluindo, por exemplo, halo-alquila C_{1-4} , etc., por exemplo, -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me, -CF₃.

15 Em uma forma de realização, A é independentemente pirazolila e é independentemente não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é um grupo pirazolila da seguinte fórmula:



em que:

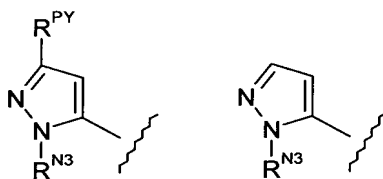
h é independentemente 0, 1 ou 2;

20 cada R^{PY} é independentemente um substituinte como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”; e

R^{N3} é independentemente como definido para R^{N1} ou R^{A1} .

Em uma forma de realização, A é um grupo pirazolila de

grupos selecionados das seguintes fórmulas:



Em uma forma de realização, h é independentemente 0 ou 1.

Em uma forma de realização, h é independentemente 0.

Em uma forma de realização, h é independentemente 1.

5 Em uma forma de realização, h é independentemente 1 e R^{PY} é independentemente (24) alquila C_{1-4} ,

Em uma forma de realização, h é independentemente 1 e R^{PY} é independentemente alquila C_{1-7} saturado.

10 Em uma forma de realização, R^{N3} é independentemente como definido para R^{N1} .

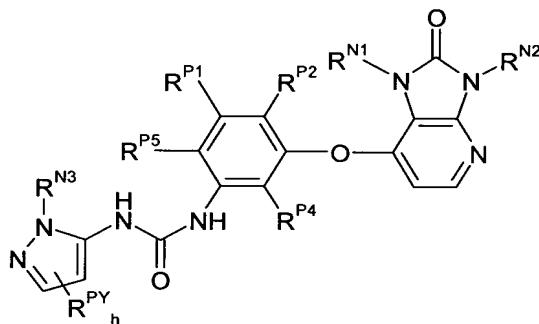
Em uma forma de realização, R^{N3} é independentemente como definido para R^{A1} .

15 Em uma forma de realização, R^{N3} é independentemente (21) arila C_{5-20} alquila C_{1-7} ou (22) arila C_{5-20} e é independentemente não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) substituintes, por exemplo, selecionado de substituintes como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”, por exemplo, (5) halo, (9) éter (por exemplo, alcóxi C_{1-7}), (24) alquila C_{1-7} , etc.

20 Em uma forma de realização, R^{N3} é independentemente fenila e é independentemente não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) substituintes, por exemplo, selecionado de substituintes como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”, por exemplo, (5) halo, (9) éter (por exemplo, alcóxi C_{1-7}), (24) alquila C_{1-7} , incluindo, por exemplo, halo-alquila C_{1-4} , etc., por exemplo, -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me, -CF₃.

Por exemplo:

(J) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



5

em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P5} é independentemente como aqui definido;

10

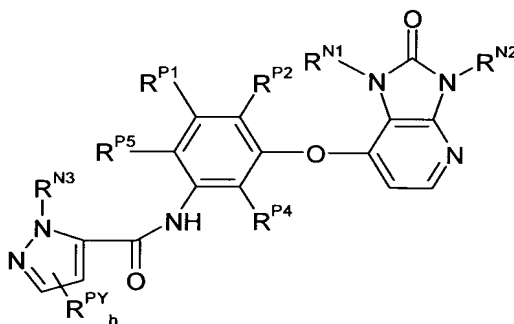
h é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^{PY} é independentemente um substituinte como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”;

R^{N3} é independentemente como definido para R^{N1} ou R^{A1} .

15

(K) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

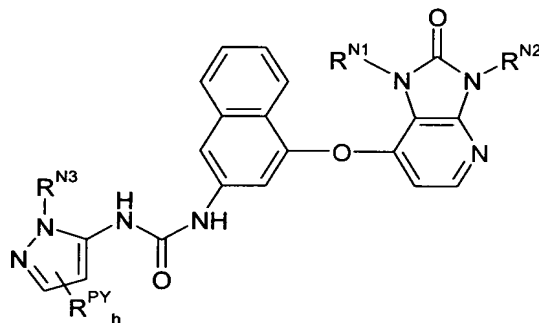
cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente como aqui definido;

5 h é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^{PY} é independentemente um substituinte como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”;

R^{N3} é independentemente como definido para R^{N1} ou R^{A1} .

10 (L) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

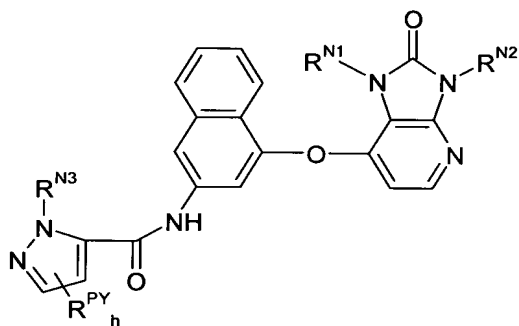
15 R^{N2} é independentemente como aqui definido;

h é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^{PY} é independentemente um substituinte como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”;

R^{N3} é independentemente como definido para R^{N1} .

20 (M) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

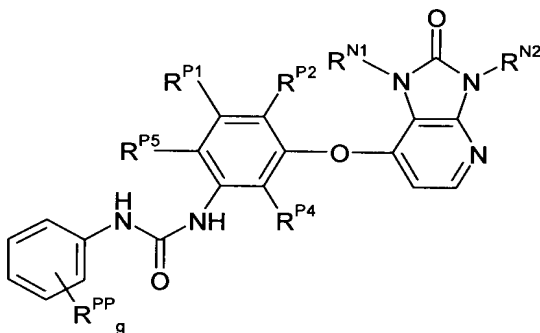
R^{N2} é independentemente como aqui definido;

h é independentemente 0, 1 ou 2;

5 cada R^{PY} é independentemente um substituinte como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”;

R^{N3} é independentemente como definido para R^{N1} .

(N) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró
10 medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

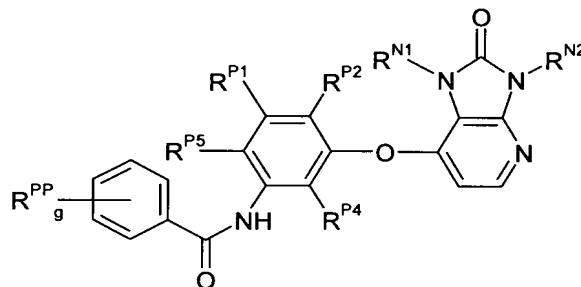
15 cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P6} e R^{P4} é independentemente como aqui definido;

g é independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

cada R^{PP} é independentemente um substituinte como definido

sob o título “Os Substituintes no Grupo A”.

(O) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

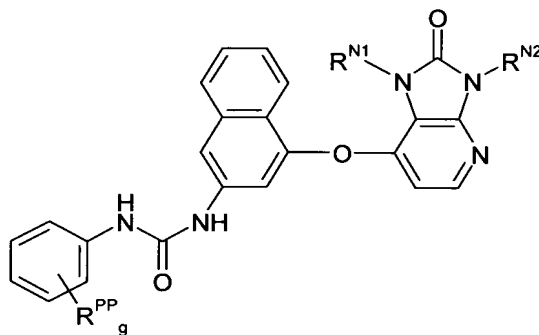
cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente como aqui

definido;

g é independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

cada R^{PP} é independentemente um substituinte como definido sob o título “Os Substituintes no Grupo A”.

(P) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

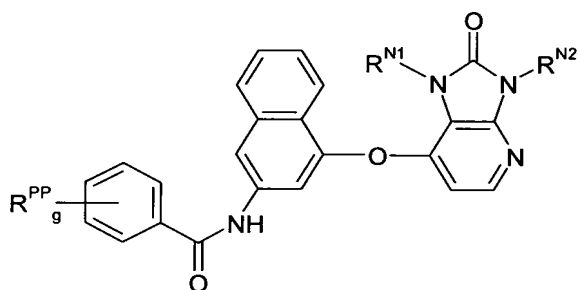
R^{N2} é independentemente como aqui definido;

g é independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

cada R^{PP} é independentemente um substituinte como definido

5 sob o título “Os Substituintes no Grupo A”.

(Q) Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacêuticamente aceitáveis:



10 em que:

R^{N1} é independentemente como aqui definido;

R^{N2} é independentemente como aqui definido;

g é independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

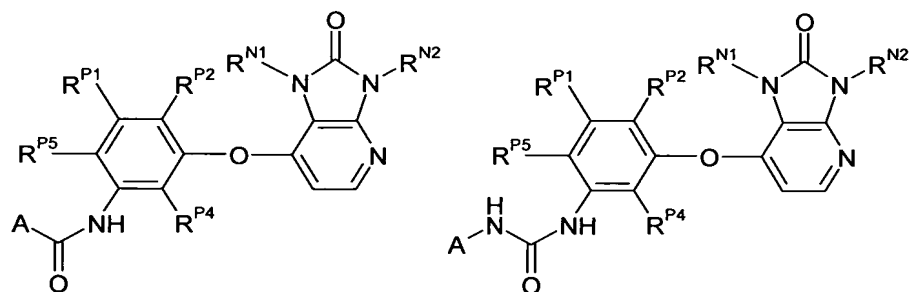
cada R^{PP} é independentemente um substituinte como definido

15 sob o título “Os Substituintes no Grupo A”.

Uma Classe Especialmente Preferida de Compostos

Uma classe particularmente preferida de compostos são compostos selecionados de compostos da seguinte fórmulas e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró medicamentos destes farmacêuticamente aceitáveis:

20



em que:

R^{N1} é independentemente -H ou -Me;

R^{N2} é independentemente -H ou -Me;

cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P4} e R^{P5} é independentemente -H ou -F; e

5 A é independentemente fenila ou pirazolila; e é independentemente não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos selecionado de: -F, -Cl, -Br, -I, - R^{ZZ} , -CF₃, -OH, -OR^{ZZ}, -OCF₃, -OCF₂CF₂H, -SCF₃, pirrolila, pirrolidinila, piperidinila e -Ph; em que cada - R^{ZZ} é independentemente alquila C₁₋₄ alifático saturado; e em que -Ph é fenila e é

10 independentemente não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos selecionado de: -F, -Cl, -Br, -I, - R^{ZZ} , -CF₃, -OH, -OR^{ZZ} e -OCF₃.

Peso Molecular

Em uma forma de realização, o composto tem um peso molecular de 300 a 1000.

15 Em uma forma de realização, o fundo da faixa é de 325; 350; 375; 400; 425; 450.

Em uma forma de realização, o topo da faixa é de 900; 800; 700; 600; 500.

Em uma forma de realização, a faixa é de 300 a 900.

20 Em uma forma de realização, a faixa é de 300 a 800.

Em uma forma de realização, a faixa é de 300 a 700.

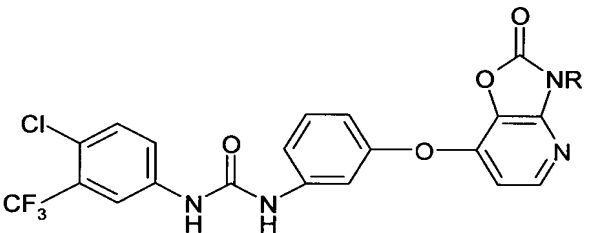
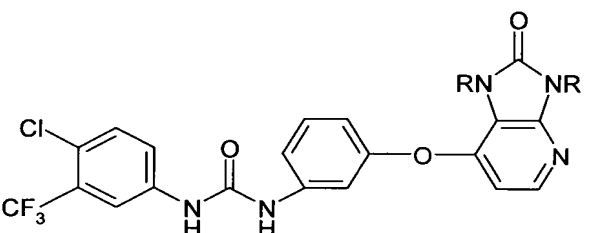
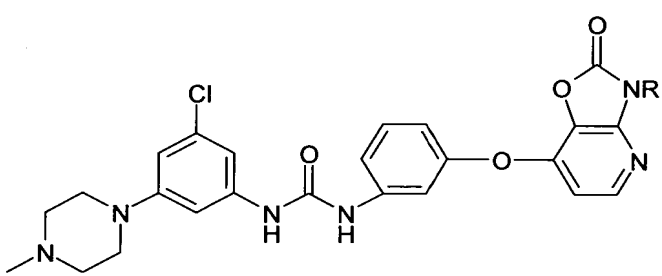
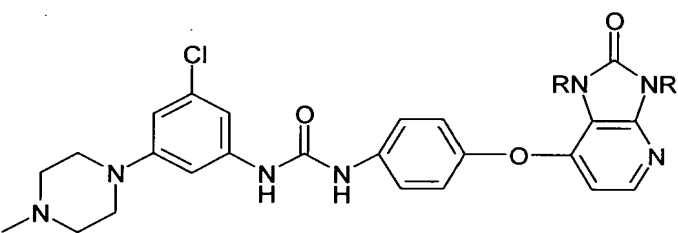
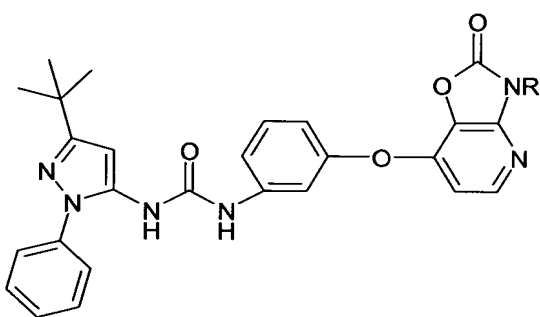
Em uma forma de realização, a faixa é de 300 a 600.

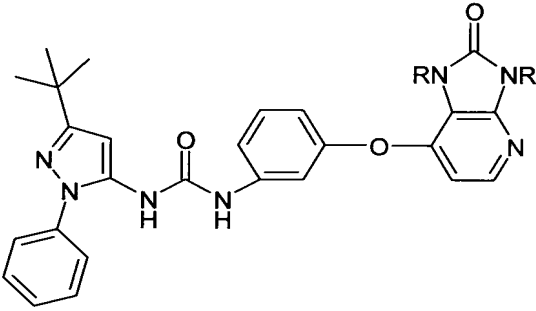
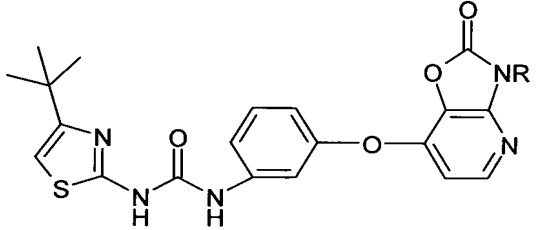
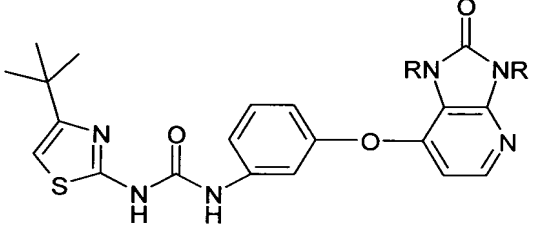
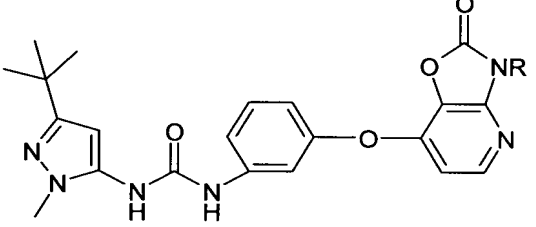
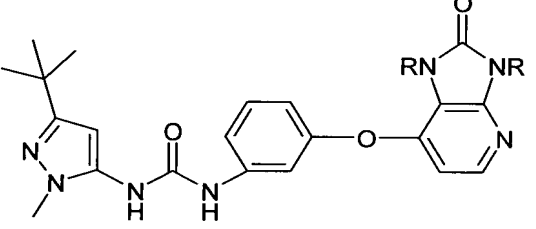
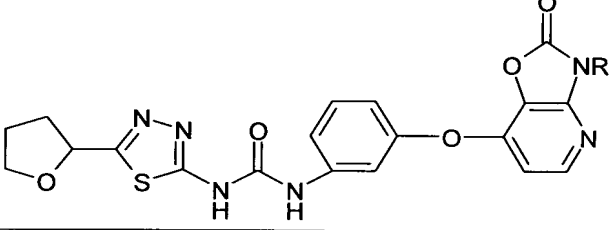
Em uma forma de realização, a faixa é de 300 a 500.

Algumas Formas de Realização Preferidas

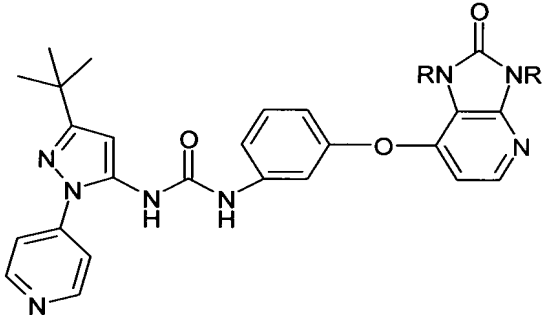
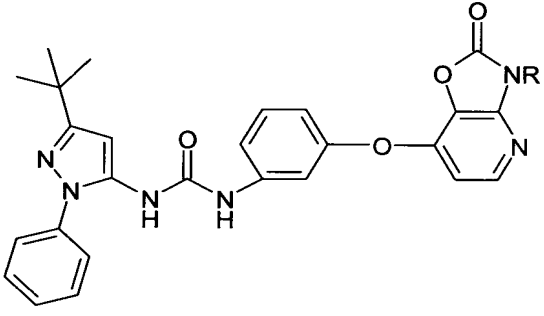
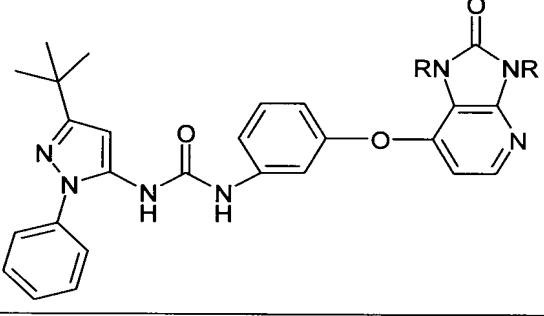
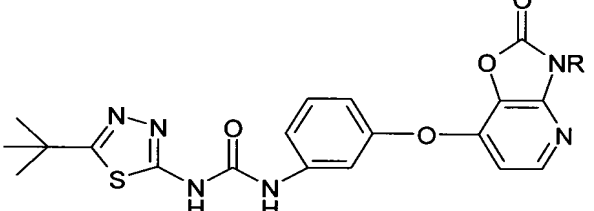
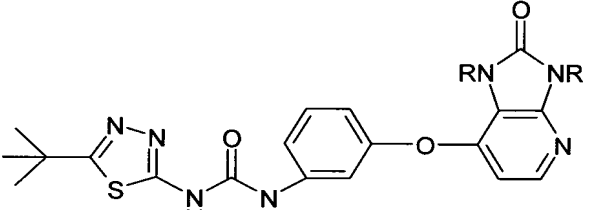
Todas as combinações plausíveis e compatíveis das formas de realização descritas acima são explicitamente aqui divulgadas como se cada e toda combinação fosse individualmente relatada.

Os exemplos de alguns compostos preferidos (onde A-L- é A-
5 NH-C(=O)-NH-, Q é -O- e Y é -CH=) (aqui cada R é independentemente -H ou -Me) são mostrados abaixo.

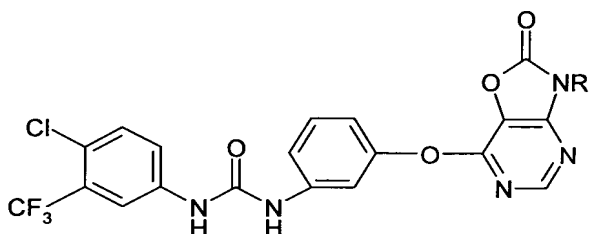
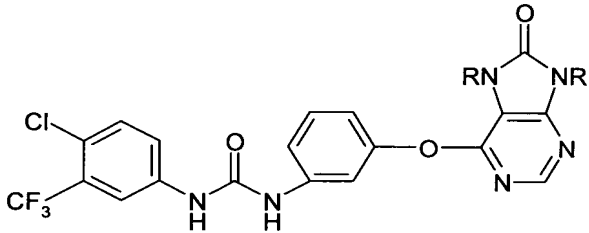
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	

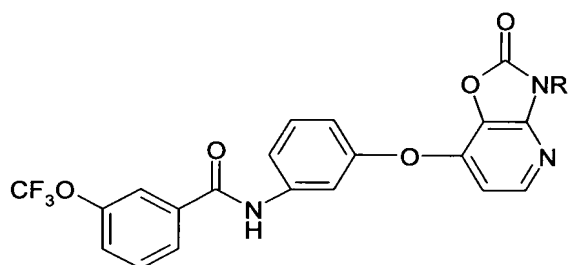
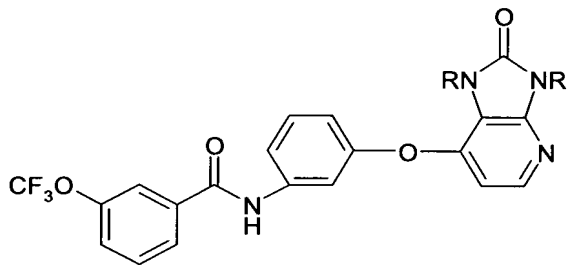
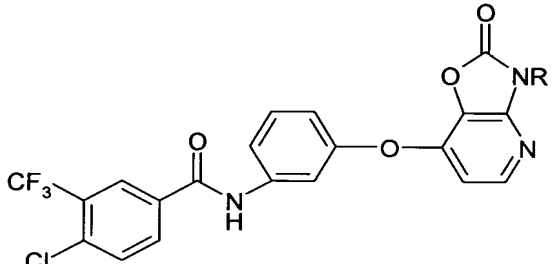
18.	
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	

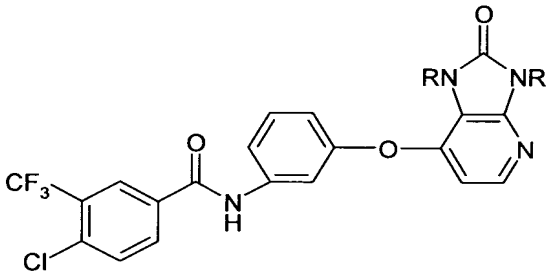
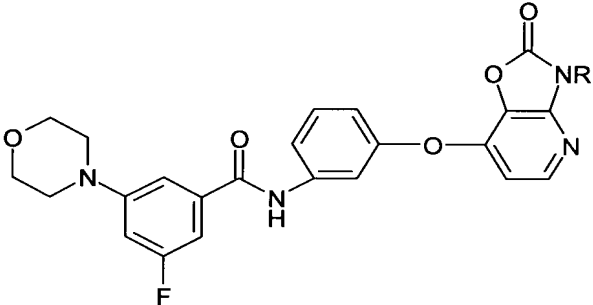
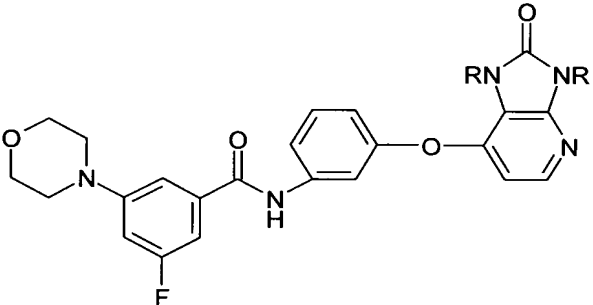
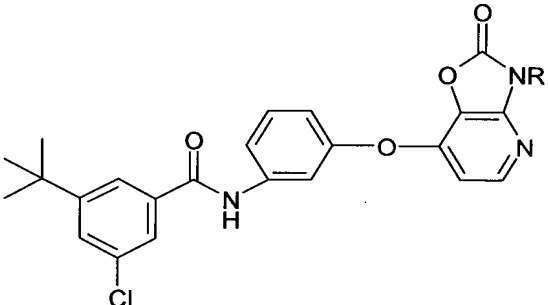
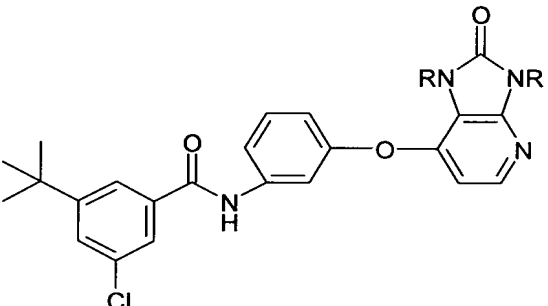
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	

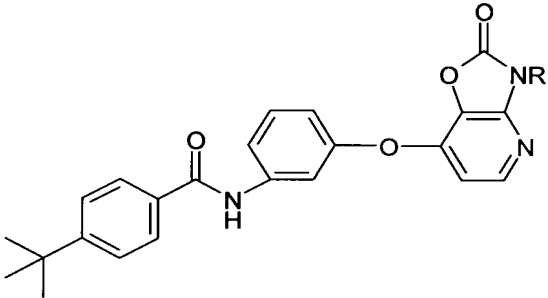
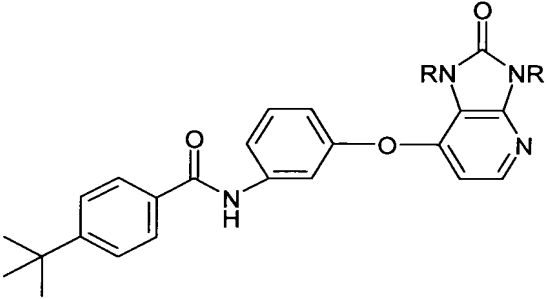
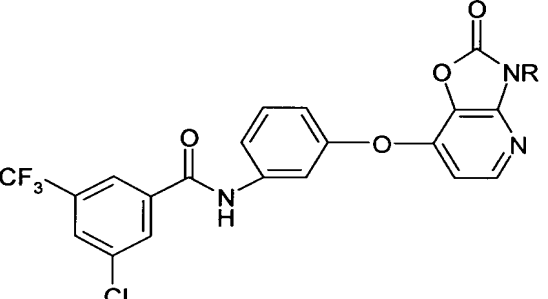
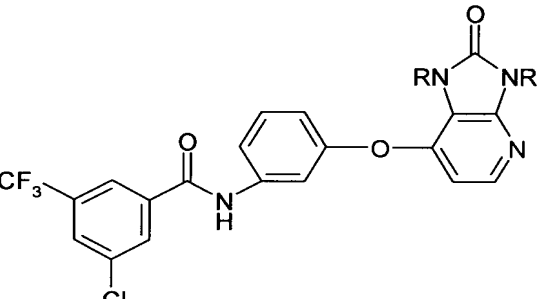
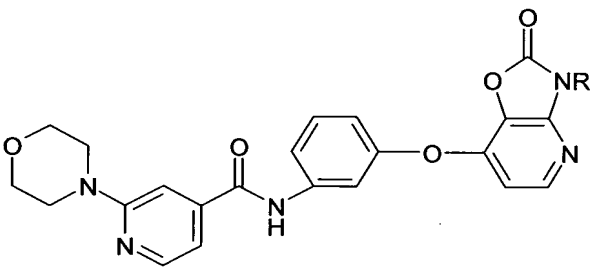
Os exemplos de alguns compostos preferidos (onde A-L- é A-NH-S(=O)₂-NH-, Q é -O- e Y é -CH=) (aqui cada R é independentemente -H ou -Me) são mostrados abaixo

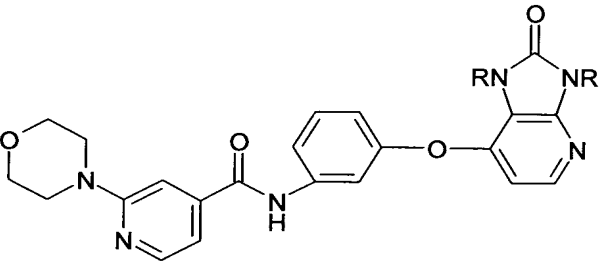
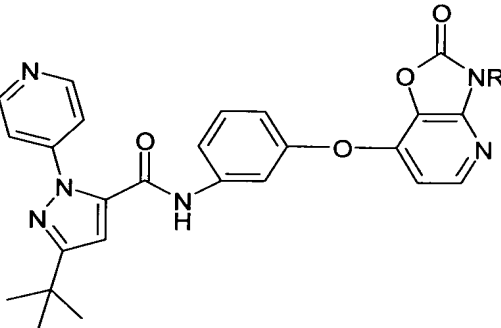
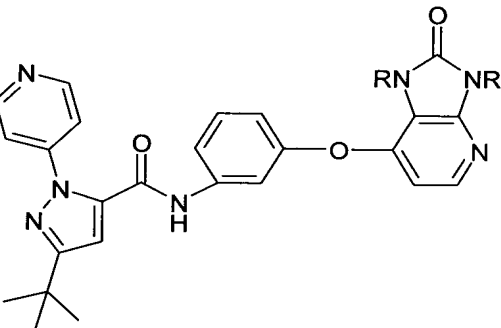
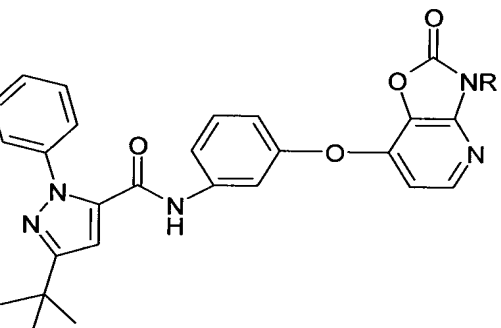
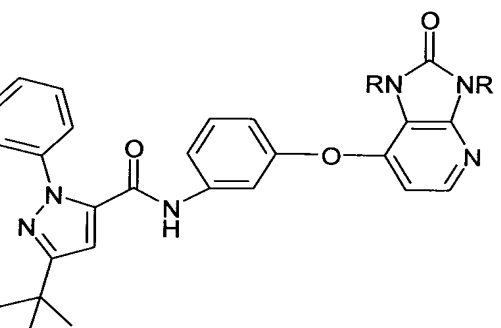
29.	
30.	

Os exemplos de alguns compostos preferidos (onde A-L- é A-C(=O)-NH-, Q é -O- e Y é -CH=) (aqui cada R é independentemente -H ou -Me) são mostrados abaixo.

31.	
32.	
33.	

34.	 <chem>Clc1cc(cc(c1C(F)(F)F)C(=O)Nc2ccc(Oc3cc4c(nc5c3c(=O)nn5R)cc4R)cc2</chem>
35.	 <chem>Fc1ccc(N2CCOCC2)cc1C(=O)Nc3ccc(Oc4cc5c(nc6c4c(=O)nn6R)cc5R)cc3</chem>
36.	 <chem>Fc1ccc(N2CCOCC2)cc1C(=O)Nc3ccc(Oc4cc5c(nc6c4c(=O)nn6R)cc5R)cc3</chem>
37.	 <chem>CC(C)(C)c1cc(cc(c1)Cl)C(=O)Nc2ccc(Oc3cc4c(nc5c3c(=O)nn5R)cc4R)cc2</chem>
38.	 <chem>CC(C)(C)c1cc(cc(c1)Cl)C(=O)Nc2ccc(Oc3cc4c(nc5c3c(=O)nn5R)cc4R)cc2</chem>

39.	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(Oc3cc(Oc4c[nH]c(=O)n4)cc3)cc2</chem>
40.	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(Oc3cc(Oc4c[nH]c(=O)n4)cc3)cc2</chem>
41.	 <chem>Clc1cc(C(F)(F)F)ccc1C(=O)Nc2ccc(Oc3cc(Oc4c[nH]c(=O)n4)cc3)cc2</chem>
42.	 <chem>Clc1cc(C(F)(F)F)ccc1C(=O)Nc2ccc(Oc3cc(Oc4c[nH]c(=O)n4)cc3)cc2</chem>
43.	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(C(=O)Nc3ccc(Oc4cc(Oc5c[nH]c(=O)n5)cc4)cc3)cc2</chem>

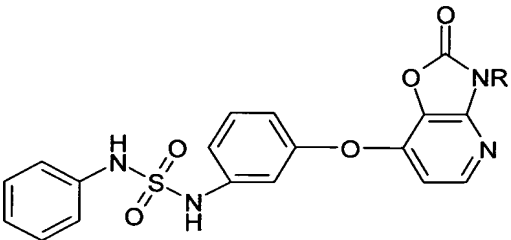
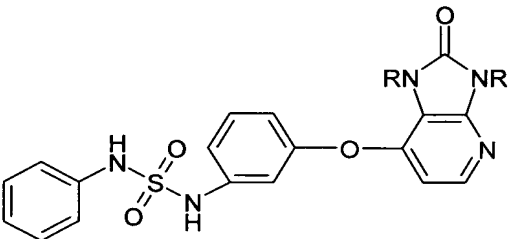
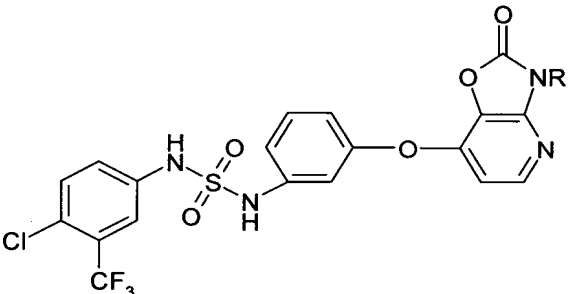
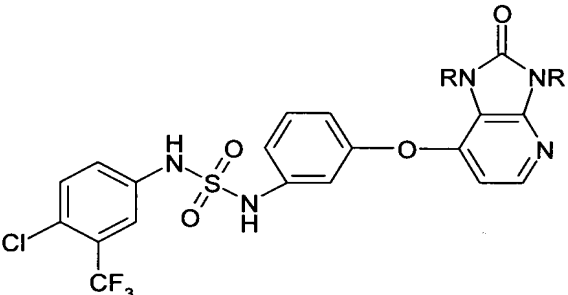
44.	
45.	
46.	
47.	
48.	

49.	
50.	

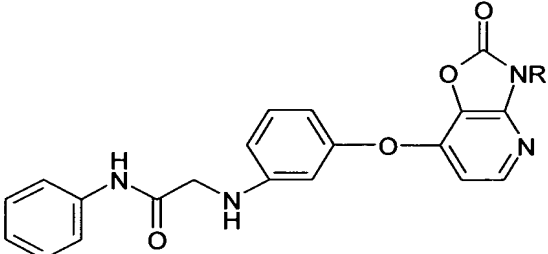
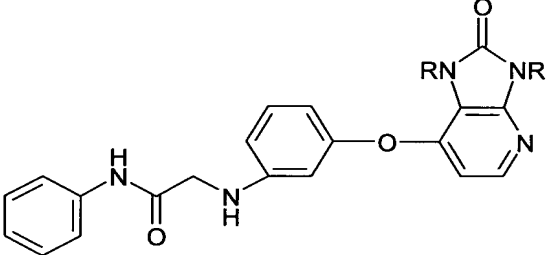
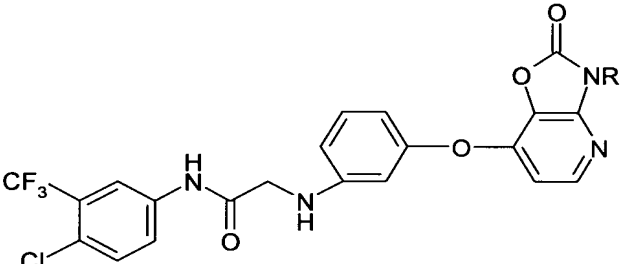
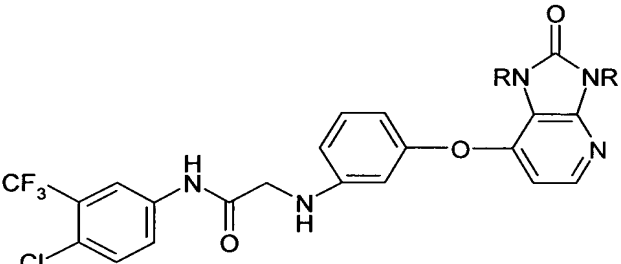
Os exemplos de alguns compostos preferidos (onde A-L- é A-S($=O$)₂-NH-, Q é -O- e Y é -CH=) (aqui cada R é independentemente -H ou -Me) são mostrados abaixo.

51.	
52.	
53.	
54.	

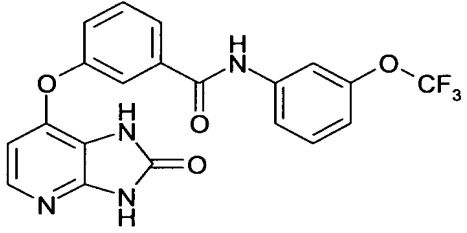
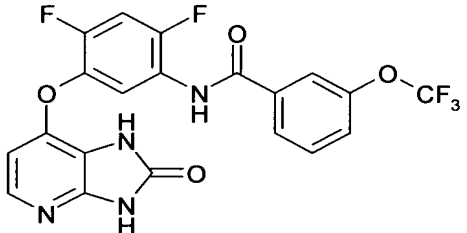
Os exemplos de alguns compostos preferidos (onde A-L- é A-NH-S(=O)₂-NH-, Q é -O- e Y é -CH=) (aqui cada R é independentemente -H ou -Me) são mostrados abaixo.

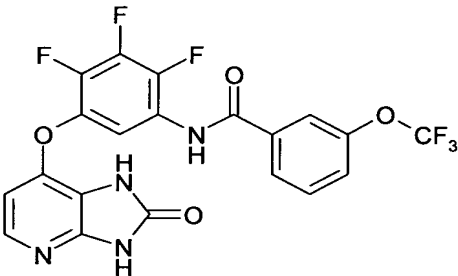
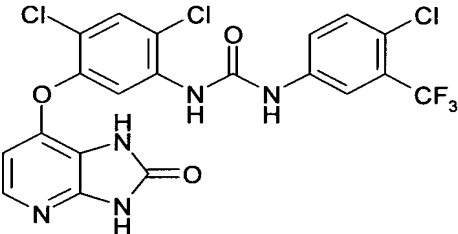
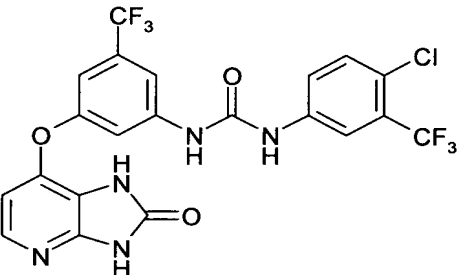
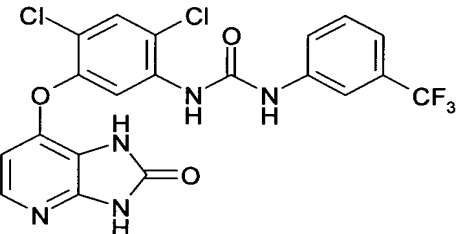
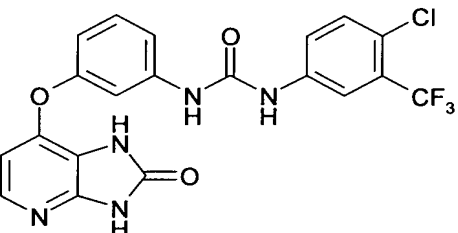
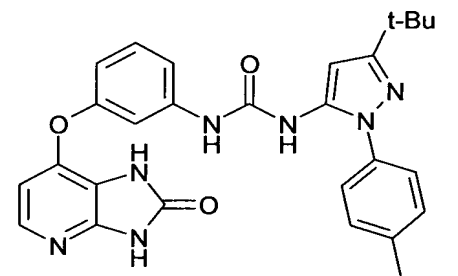
55.	
56.	
57.	
58.	

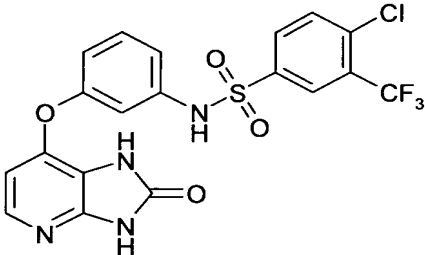
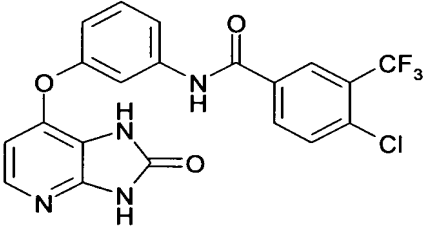
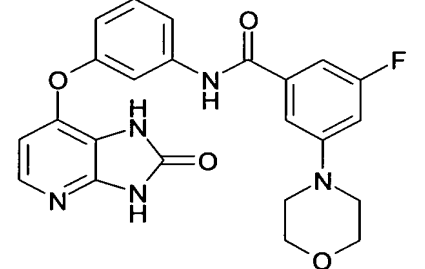
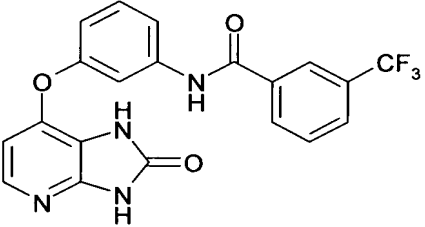
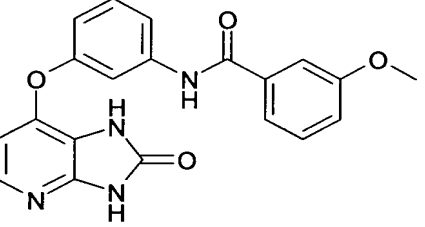
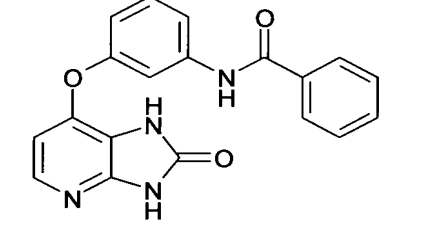
Os exemplos de alguns compostos preferidos (onde A-L- é A-NH-C(=O)-CH₂-NH-, Q é -O- e Y é -CH=) (aqui cada R é independentemente -H ou -Me) são mostrados abaixo.

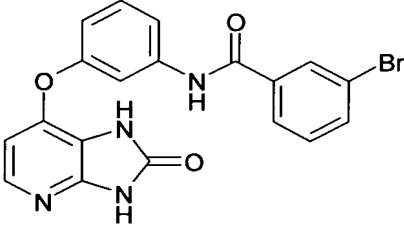
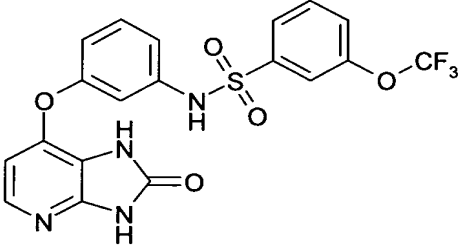
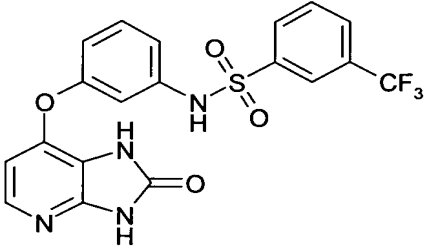
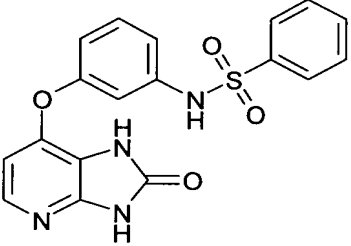
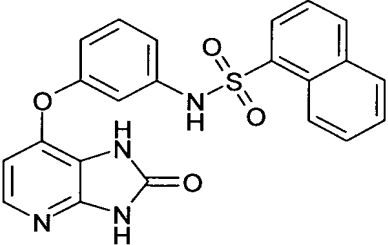
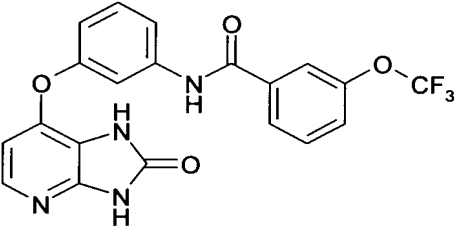
59.	
60.	
61.	
62.	

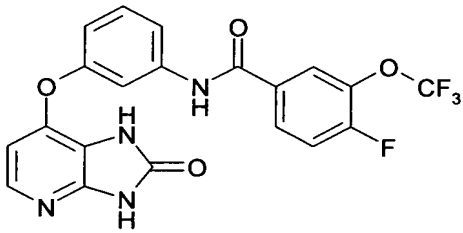
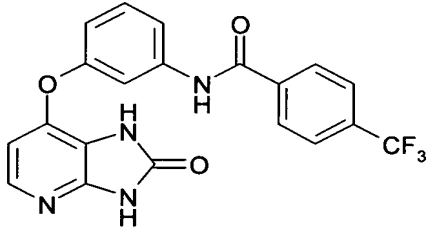
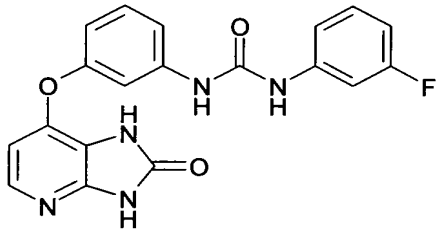
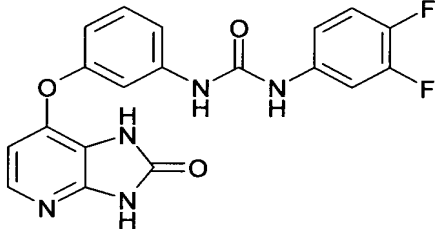
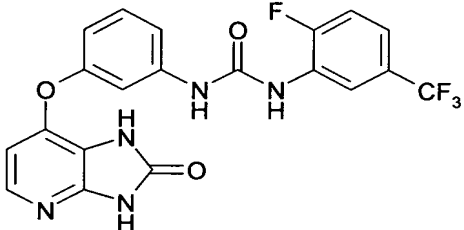
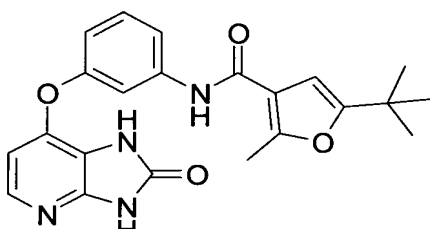
Os exemplos adicionais de compostos incluem os seguintes:

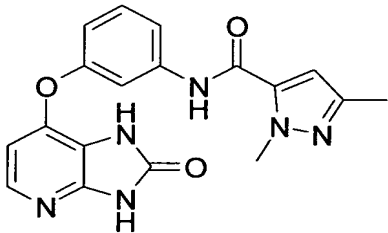
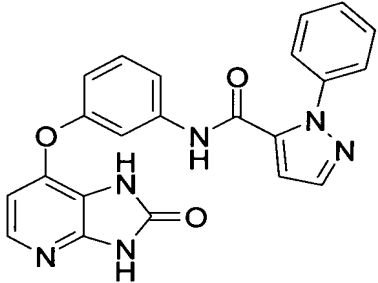
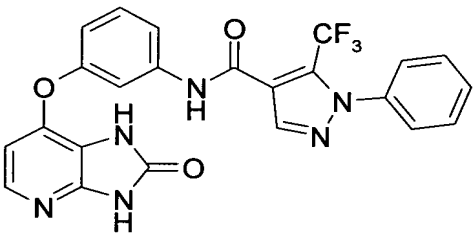
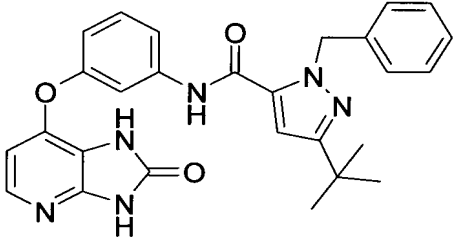
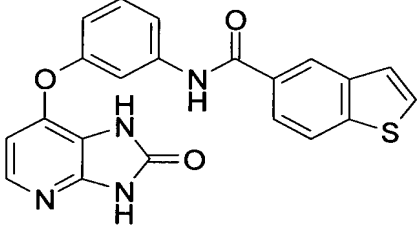
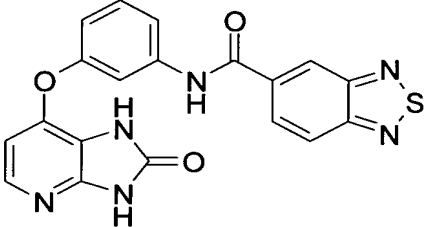
1		CJS 3256
2		CJS 3440

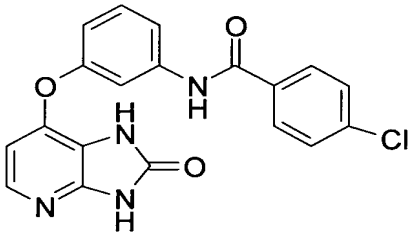
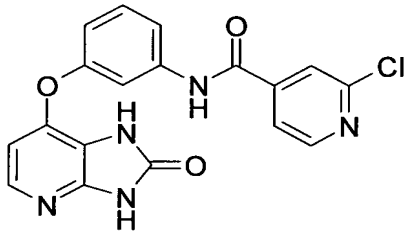
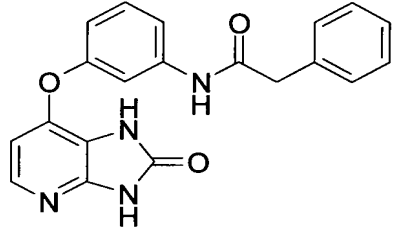
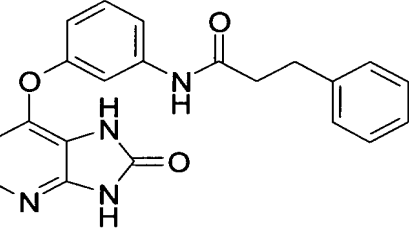
3		CJS 3441
4		CJS 3513
5		CJS 3517
6		CJS 3518
7		CJS 3678
8		CJS 3683

9		CJS 3684
10		CJS 3685
11		CJS 3686
12		CJS 3687
13		CJS 3688
14		CJS 3689

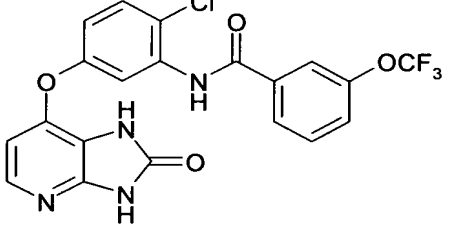
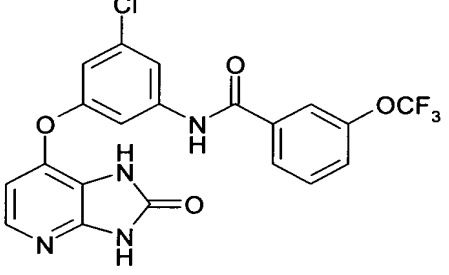
15	 <chem>O=C1Nc2cc(Oc3ccc(NC(=O)c4ccc(Br)cc4)cc3)nc2n1</chem>	CJS 3690
16	 <chem>O=C1Nc2cc(Oc3ccc(NS(=O)(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4)cc3)nc2n1</chem>	CJS 3691
17	 <chem>O=C1Nc2cc(Oc3ccc(NS(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc3)nc2n1</chem>	CJS 3692
18	 <chem>O=C1Nc2cc(Oc3ccc(NS(=O)(=O)c4ccccc4)cc3)nc2n1</chem>	CJS 3693
19	 <chem>O=C1Nc2cc(Oc3ccc(NS(=O)(=O)c4c5ccccc5cc4)cc3)nc2n1</chem>	CJS 3694
20	 <chem>O=C1Nc2cc(Oc3ccc(NC(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4)cc3)nc2n1</chem>	CJS 3695

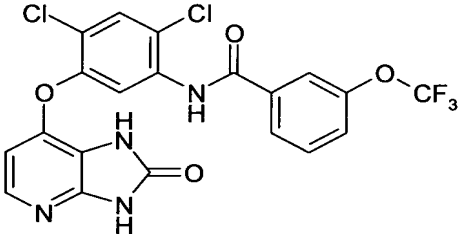
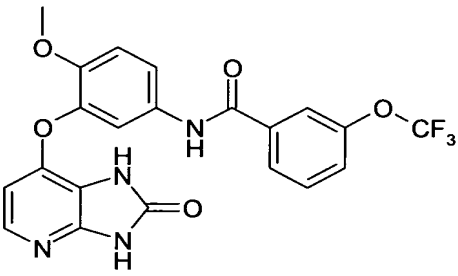
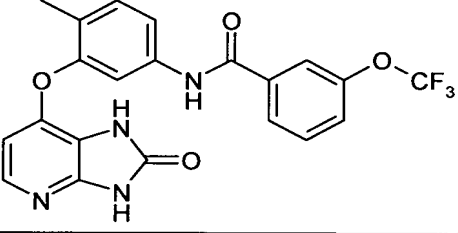
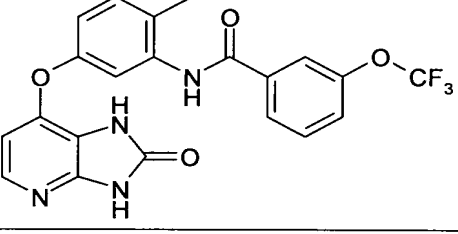
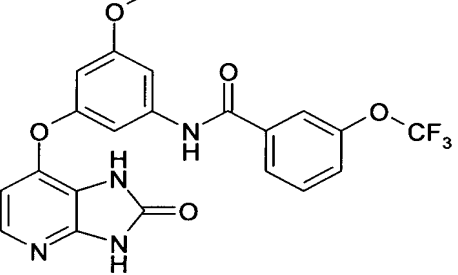
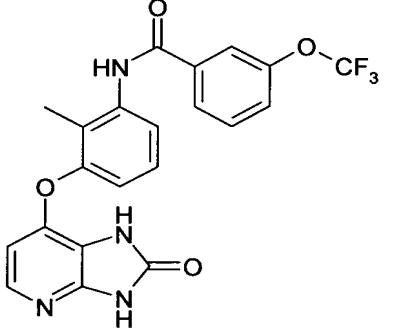
21		CJS 3696
22		CJS 3697
23		CJS 3717
24		CJS 3720
25		CJS 3721
26		CJS 3722

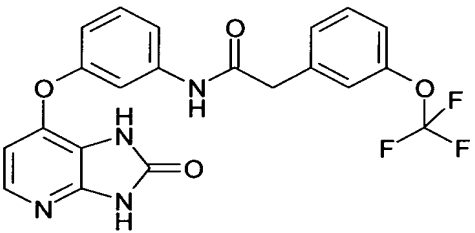
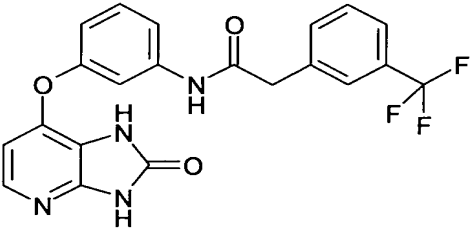
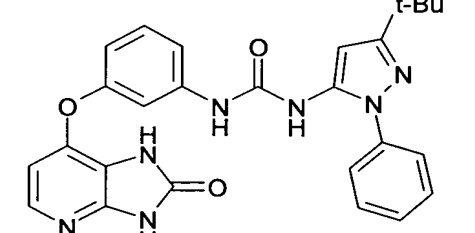
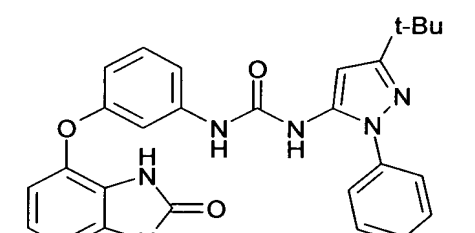
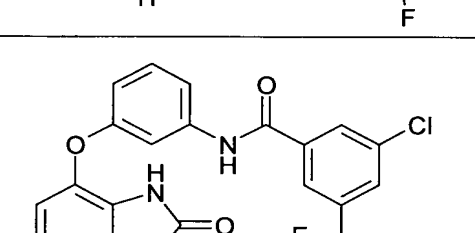
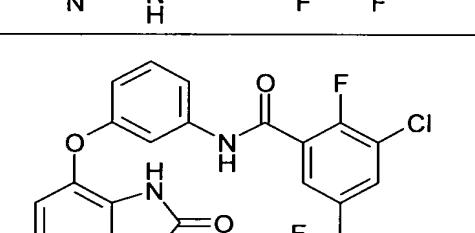
27		CJS 3724
28		CJS 3725
29		CJS 3726
30		CJS 3727
31		CJS 3728
32		CJS 3729

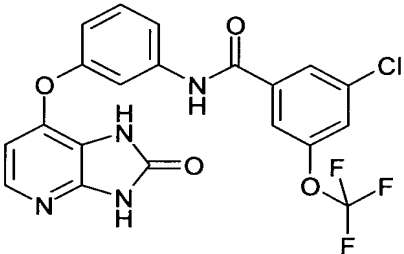
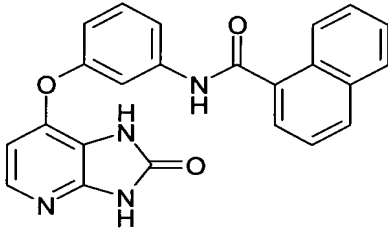
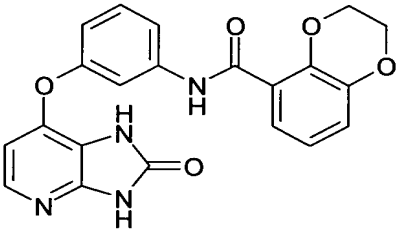
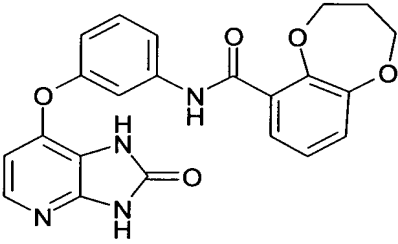
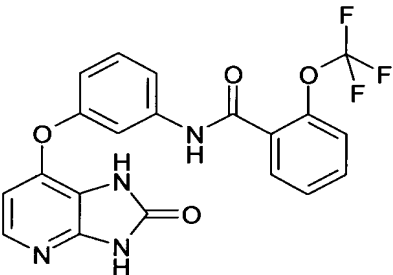
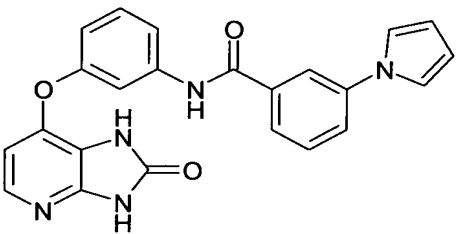
33		CJS 3730
34		CJS 3731
35		CJS 3732
36		CJS 3733

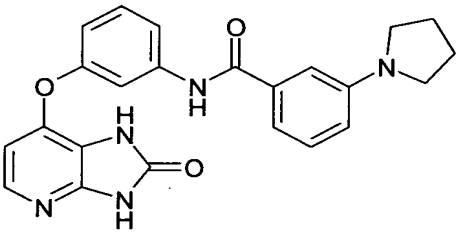
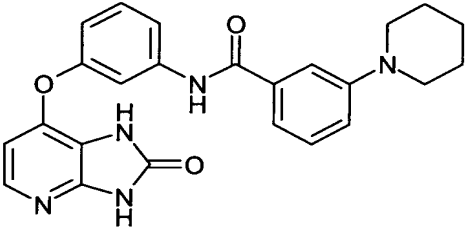
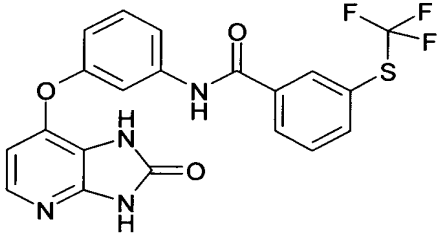
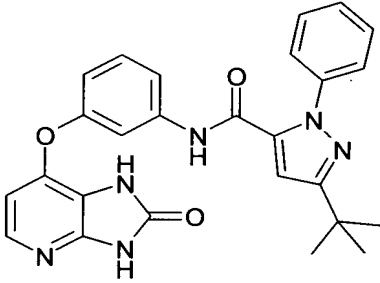
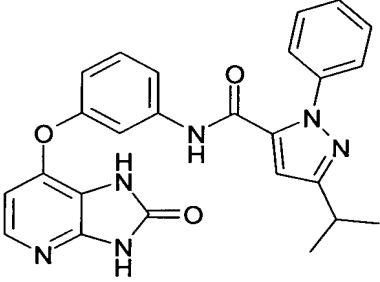
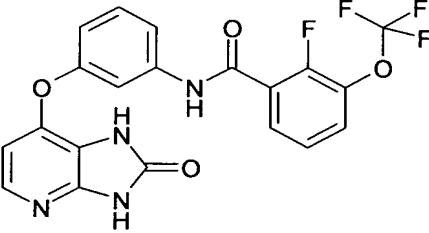
Os exemplos adicionais de compostos incluem os seguintes:

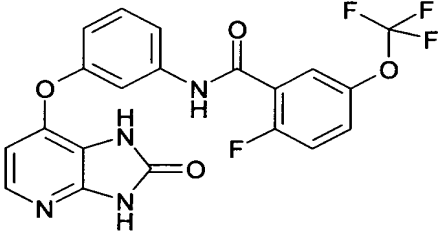
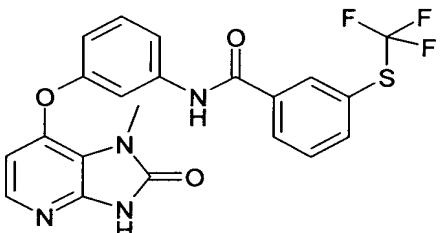
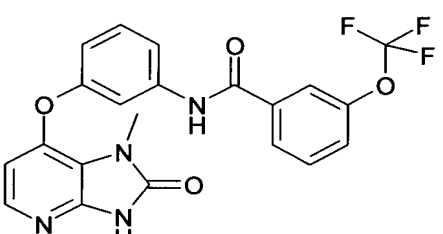
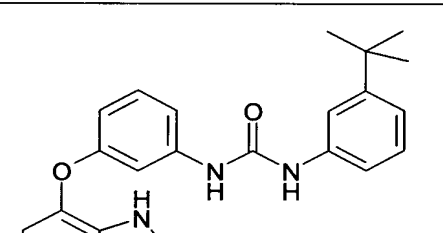
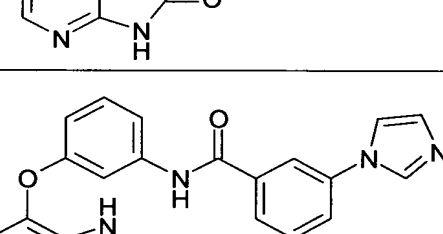
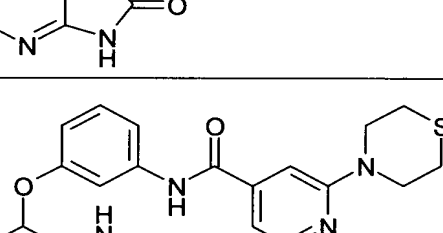
37		CJS 3442
38		CJS 3443

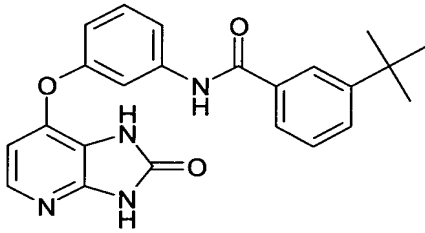
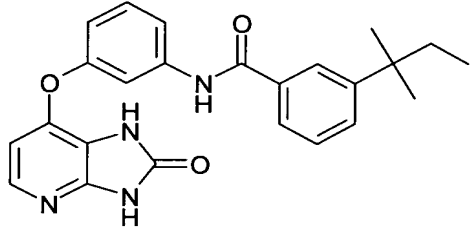
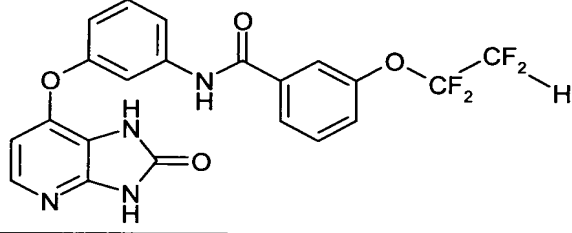
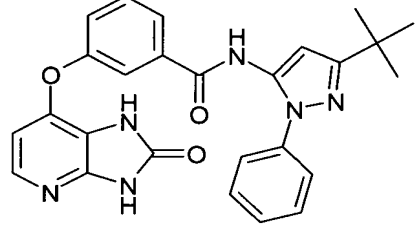
39		CJS 3521
40		CJS 3522
41		CJS 3523
42		CJS 3524
43		CJS 3525
44		CJS 3526

45	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2O[C@H]3C=CC=CC3=N1NC(=O)Cc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	CJS 3735
46	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2O[C@H]3C=CC=CC3=N1NC(=O)Cc4ccc(C(F)F)cc4</chem>	CJS 3736
47	 <chem>CC(C)(C)c1nc(NC(=O)Nc2ccc(O[C@H]3C=CC=CC3=N1C2=CC=CC=C2)cc2)n(c1)c3ccccc3</chem>	CJS 3741
48	 <chem>CC(C)(C)c1nc(NC(=O)Nc2ccc(O[C@H]3C=CC=CC3=N1C2=CC=CC=C2)cc2)n(c1)c3ccc(F)cc3</chem>	CJS 3742
49	 <chem>Clc1cc(C(F)(F)F)ccc1C(=O)Nc2ccc(O[C@H]3C=CC=CC3=N1C2=CC=CC=C2)cc2</chem>	CJS 3743
50	 <chem>Fc1cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c1C(=O)Nc2ccc(O[C@H]3C=CC=CC3=N1C2=CC=CC=C2)cc2</chem>	CJS 3744

51		CJS 3745
52		CJS 3747
53		CJS 3748
54		CJS 3749
55		CJS 3751
56		CJS 3752

57		CJS 3753
58		CJS 3754
59		CJS 3756
60		CJS 3757
61		CJS 3758
62		CJS 3759

63	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3N1C(=O)NC(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4F</chem>	CJS 3760
64	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3N1C(=O)NC(=O)c4ccc(SC(F)(F)F)cc4F</chem>	CJS 3767
65	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3N1C(=O)NC(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4F</chem>	CJS 3768
66	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)Nc2ccc(OC3=CC=CC=C3N4C(=O)NC5=CC=CC=C5N4C(=O)N3)cc2)cc1</chem>	CJS 3779
67	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3N1C(=O)NC(=O)c4ccc(n5ccnc5)cc4F</chem>	CJS 3900
68	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3N1C(=O)NC(=O)c4ccc(N5CCSCC5)cc4F</chem>	CJS 3901

69		CJS 3902
70		CJS 3903
71		CJS 3904
72		CJS 3906

Termos Químicos

Os termos “carbo,” “carbila,” “hidrocarbo,” e “hidrocarbila,” como aqui usados, pertencem aos compostos e/ou grupos que têm apenas carbono e átomos de hidrogênio (mas ver “carbocíclico” abaixo).

5 O termo “hetero,” como aqui usado, diz respeito a compostos e/ou grupos que têm pelo menos um heteroátomo, por exemplo, heteroátomos multivalentes (que também são adequados como átomos do anel) tais como boro, silício, nitrogênio, fósforo, oxigênio, enxofre e selênio (mais comumente nitrogênio, oxigênio e enxofre) e heteroátomos monovalentes, tais

10 como flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo “saturado,” como aqui usado, diz respeito a compostos e/ou grupos que não tem nenhuma ligação dupla carbono-carbono

ou ligação tripla carbono-carbono.

O termo “não saturado,” como aqui usado, diz respeito a compostos e/ou grupos que têm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono ou ligação tripla carbono-carbono. Os compostos e/ou grupos podem ser parcialmente não saturados ou completamente não saturados.

O termo “alifático,” como aqui usado, diz respeito a compostos e/ou grupos que são lineares ou ramificados, mas não cíclicos (também conhecido como grupos “acíclicos” ou “cadeia aberta”).

O termo “anel,” como aqui usado, diz respeito a um anel fechado de 3 a 10 átomos do anel covalentemente ligados, mais preferivelmente de 3 a 8 átomos do anel covalentemente ligados, ainda mais preferivelmente de 5 a 6 átomos do anel covalentemente ligados. Um anel pode ser um anel alicíclico ou um anel aromático. O termo “anel alicíclico,” como aqui usado, diz respeito a um anel que não é um anel aromático.

O termo “anel carbocíclico,” como aqui usado, diz respeito a um anel em que todos os átomos do anel são átomos de carbono.

O termo “anel carboaromático,” como aqui usado, diz respeito a um anel aromático em que todos os átomos do anel são átomos de carbono.

O termo “anel heterocíclico,” como aqui usado, diz respeito a um anel em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo do anel multivalente, por exemplo, nitrogênio, fósforo, silício, oxigênio ou enxofre, embora mais comumente nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Preferivelmente, o anel heterocíclico tem de 1 a 4 heteroátomos do anel.

O termo “composto cíclico,” como aqui usado, diz respeito a um composto que tem pelo menos um anel. O termo “ciclila,” como aqui usado, diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel de um composto cíclico.

Onde um composto cíclico tem dois ou mais anéis, eles podem ser fundidos (por exemplo, como em naftaleno, decalina, etc.), ligados em

ponte (por exemplo, como em norbornano, adamantano, etc.), espiro (por exemplo, como em espiro[3,3]heptano) ou uma combinação destes. Os compostos cíclicos com um anel podem ser aludidos como “monocíclicos” ou “mononucleares,” ao passo que os compostos cíclicos com dois ou mais anéis podem ser aludidos como “policíclicos” ou “polinucleares.”

O termo “composto carbocíclico,” como aqui usado, diz respeito a um composto cíclico que tem apenas anel(is) carbocíclico(s).

O termo “composto heterocíclico,” como aqui usado, diz respeito a um composto cíclico que tem pelo menos um anel heterocíclico.

O termo “composto aromático,” como aqui usado, diz respeito a um composto cíclico que tem pelo menos um anel aromático.

O termo “composto carboaromático,” como aqui usado, diz respeito a um composto cíclico que tem apenas anel(is) carboaromático(s).

O termo “composto heteroaromático,” como aqui usado, diz respeito a um composto cíclico que tem pelo menos um anel heteroaromático.

A frase “opcionalmente substituído,” como aqui usado, diz respeito a um grupo precursor que pode ser não substituído ou que pode ser substituído.

A menos que de outro modo especificado, o termo “substituído,” como aqui usado, diz respeito a um grupo precursor que carrega um ou mais substituintes. O termo “substituinte” é aqui usado no sentido convencional e refere-se a uma porção química que é covalentemente ligada a ou se apropriado, fundida a, um grupo precursor. Uma ampla variedade de substituintes é bem conhecida e métodos para sua formação e introdução em uma variedade de grupos precursores também é bem conhecida.

O termo “alquila,” como aqui usado, diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono de um composto de hidrocarboneto tendo de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que de outro modo especificado), que pode ser alifático ou

alíclico e que pode ser saturado ou não saturado (por exemplo, parcialmente não saturado, completamente não saturado). Assim, o termo “alquila” inclui as sub-classes de alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquienila, cilcoalquinila, etc., debatidas abaixo.

5 No contexto de grupos alquila, os prefixos (por exemplo, C_{1-4} , C_{1-7} , C_{1-20} , C_{2-7} , C_{3-7} , etc.) denota o número de átomos de carbono ou faixa do número de átomos de carbono. Por exemplo, o termo “alquila C_{1-4} ,” como aqui usado, diz respeito a um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de grupos dos grupos alquila incluem alquila C_{1-4} (“alquila inferior”), alquila C_{1-7} e alquila C_{1-20} . Observe que o primeiro prefixo pode
10 variar de acordo com outras limitações; por exemplo, para grupos alquila não saturados, o primeiro prefixo deve ser pelo menos 2; para grupos alquila cíclicos e ramificados, o primeiro prefixo deve ser pelo menos 3; etc.

 Os exemplos de grupos alquila saturados (não substituído)
15 incluem, mas não são limitados a, metila (C_1), etila (C_2), propila (C_3), butila (C_4), pentila (C_5), hexila (C_6), heptila (C_7), octila (C_8), nonila (C_9), decila (C_{10}), undecila (C_{11}), dodecila (C_{12}), tridecila (C_{13}), tetradecila (C_{14}), pentadecila (C_{15}) e eicodécila (C_{20}).

 Os exemplos de grupos alquila lineares saturados (não
20 substituído) incluem, mas não são limitados a, metila (C_1), etila (C_2), n-propila (C_3), n-butila (C_4), n-pentila (amila) (C_5), n-hexila (C_6) e n-heptila (C_7).

 Os exemplos de grupos alquila ramificados saturados (não
25 substituído) incluem iso-propila (C_3), iso-butila (C_4), sec-butila (C_4), terc-butila (C_4), iso-pentila (C_5) e neo-pentila (C_5).

 Alquenila: O termo “alquenila,” como aqui usado, diz respeito a um grupo alquila tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Os exemplos de grupos dos grupos alquenila incluem Alquenila C_{2-4} , alquenila C_{2-7} , alquenila C_{2-20} .

Os exemplos de os grupos alquênica não saturados (não substituído) incluem, mas não são limitados a, etenila (vinila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenila ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2-propenila (alila, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenila (1-metilvinila, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), butenila (C_4), pentenila (C_5) e hexenila (C_6).

5 Alquinila: O termo “alquinila,” como aqui usado, diz respeito a um grupo alquila tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Os exemplos de grupos dos grupos alquinila incluem alquinila C_{2-4} , alquinila C_{2-7} , alquinila C_{2-20} .

10 Os exemplos de grupos alquinila não saturados (não substituído) incluem, mas não são limitados a, etinila (etinila, $-\text{C}\equiv\text{CH}$) e 2-propinila (propargila, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$).

Cicloalquila: O termo “cicloalquila,” como aqui usado, diz respeito a um grupo alquila que também é um grupo ciclila; que é, uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um
15 átomo do anel alicíclico de um anel carbocíclico de um composto carbocíclico, anel carbocíclico este que pode ser saturado ou não saturado (por exemplo, parcialmente não saturado, completamente não saturado), porção esta que tem de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que de outro modo especificado), incluindo de 3 a 20 átomos do anel. Assim, o termo
20 “cicloalquila” inclui as sub-classes de cicloalquienila e cicloalquinila. Preferivelmente, cada anel tem de 3 a 7 átomos do anel.

Os exemplos de grupos de grupos cicloalquila incluem cicloalquila C_{3-20} , cicloalquila C_{3-15} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-7} .

25 Os exemplos de grupos cicloalquila incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de:

compostos de hidrocarboneto monocíclicos saturados:

ciclopropano (C_3), ciclobutano (C_4), ciclopentano (C_5), cicloexano (C_6), cicloheptano (C_7), metilciclopropano (C_4), dimetilciclopropano (C_5), metilciclobutano (C_5), dimetilciclobutano (C_6),

metilciclopentano (C_6), dimetilciclopentano (C_7), metilcicloexano (C_7), dimetilcicloexano (C_8), mentano (C_8);

compostos de hidrocarboneto monocíclicos não saturados:

5 ciclopropeno (C_3), ciclobuteno (C_4), ciclopenteno (C_5),
cicloexeno (C_6), metilciclopropeno (C_4), dimetilciclopropeno (C_5),
metilciclobuteno (C_5), dimetilciclobuteno (C_6), metilciclopenteno (C_6),
dimetilciclopenteno (C_7), metilcicloexeno (C_7), dimetilcicloexeno (C_8);

compostos de hidrocarboneto policíclicos saturados:

10 tujano (C_{10}), carano (C_{10}), pinano (C_{10}), bornano (C_{10}),
norcarano (C_7), norpinano (C_7), norbornano (C_7), adamantano (C_{10}), decalina
(decaidronaftaleno) (C_{10});

compostos de hidrocarboneto policíclicos não saturados:

canfeno (C_{10}), limoneno (C_{10}), pineno (C_{10});

15 compostos de hidrocarboneto policíclicos tendo um anel
aromático: indeno (C_9), indano (por exemplo, 2,3-diidro-1H-indeno) (C_9),
tetralino (1,2,3,4-tetraidronaftaleno) (C_{10}), acenafteno (C_{12}), fluoreno (C_{13}),
fenaleno (C_{13}), acefenantreno (C_{15}), aceantreno (C_{16}), colantreno (C_{20}).

20 Carbociclila: O termo “carbociclila,” como aqui usado, diz
respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de
hidrogênio de um átomo do anel não aromático de um composto carbocíclico,
porção esta que tem de 3 a 20 átomos do anel (a menos que de outro modo
especificado). Preferivelmente, cada anel tem de 3 a 7 átomos do anel.

Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C_{3-20} , C_{3-7} , C_{5-6} , etc.)
denota o número de átomos do anel ou faixa do número de átomos do anel.

25 Por exemplo, o termo “carbociclila C_{5-6} ,” como aqui usado, diz respeito a um
grupo carbociclila tendo 5 ou 6 átomos do anel. Os exemplos de grupos dos
grupos carbociclila incluem carbociclila C_{3-20} , carbociclila C_{3-10} , carbociclila
 C_{5-10} , carbociclila C_{3-7} e carbociclila C_{5-7} .

Os exemplos de grupos carbocíclicos incluem, mas não são

limitados a, aqueles descritos acima como grupos cicloalquila; e aqueles descritos abaixo como grupos carboarila.

O termo “heterociclila,” como aqui usado, diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel de um composto heterocíclico, porção esta que tem de 3 a 20 átomos do anel (a menos que de outro modo especificado), dos quais de 1 a 10 são heteroátomos do anel. Preferivelmente, cada anel tem de 3 a 7 átomos do anel, dos quais de 1 a 4 são heteroátomos do anel.

Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) denota o número de átomos do anel ou faixa do número de átomos do anel, sejam átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo “heterociclila, C₅₋₆” como aqui usado, diz respeito a um grupo heterociclila tendo 5 ou 6 átomos do anel. Os exemplos de grupos dos grupos heterociclila incluem heterociclila C₃₋₂₀, heterociclila C₅₋₂₀, heterociclila C₃₋₁₅, heterociclila C₅₋₁₅, heterociclila C₃₋₁₂, Heterociclila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₀, heterociclila C₅₋₁₀, heterociclila C₃₋₇, heterociclila C₅₋₇ e heterociclila C₅₋₆.

Os exemplos de grupos heterociclila monocíclicos (não aromáticos) incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de:

N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetraidropirrol) (C₅), pirrolina (por exemplo, 3-pirrolina, 2,5-diidropirrol) (C₅), 2H-pirrol ou 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), diidropiridina (C₆), tetraidropiridina (C₆), azepina (C₇);

O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetraidrofurano) (C₅), oxol (diidrofurano) (C₅), oxano (tetraidropirano) (C₆), diidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepino (C₇);

S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetraidrotiofeno) (C₅), tiano (tetraidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);

O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆) e dioxepano (C₇);

O₃: trioxano (C₆);

N_2 : imidazolidina (C_5), pirazolidina (diazolidina) (C_5), imidazolina (C_5), pirazolina (diidropirazol) (C_5), piperazina (C_6);

N_1O_1 : tetraidrooxazol (C_5), diidrooxazol (C_5), tetraidroisoxazol (C_5), diidroisoxazol (C_5), morfolina (C_6), tetraidrooxazina (C_6), diidrooxazina (C_6), oxazina (C_6);

N_1S_1 : tiazolina (C_5), tiazolidina (C_5), tiomorfolina (C_6);

N_2O_1 : oxadiazina (C_6);

O_1S_1 : oxatiol (C_5) e oxatiano (tioxano) (C_6); e,

$N_1O_1S_1$: oxatiazina (C_6).

Os exemplos de grupos heterociclila monocíclicos substituídos (não aromáticos) incluem aqueles derivados de sacarídeos, na forma cíclica, por exemplo, furanose (C_5), tais como arabinofuranose, lixofuranose, ribofuranose e xilofuranose e piranose (C_6), tais como alopiranose, altropiranose, glicopiranose, manopiranose, gulopiranose, idopiranose, galactopiranose e talopiranose.

Os exemplos de grupos heterociclila que também são grupos heteroarila são descritos abaixo com grupos arila.

O termo “arila,” como aqui usado, diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel aromático de um composto aromático, porção esta que tem de 3 a 20 átomos do anel (a menos que de outro modo especificado). Preferivelmente, cada anel tem de 5 a 7 átomos do anel.

Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C_{3-20} , C_{5-7} , C_{5-6} , etc.) denota o número de átomos do anel ou faixa do número de átomos do anel, sejam átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo “arila C_{5-6} ,” como aqui usado, diz respeito a um grupo arila tendo 5 ou 6 átomos do anel. Os exemplos de grupos dos grupos arila incluem arila C_{5-20} , arila C_{5-15} , arila C_{5-12} , arila C_{5-10} , arila C_{5-7} , arila C_{5-6} , arila C_5 e arila C_6 .

Os átomos do anel podem ser todos átomos de carbono, como

em “grupos carboarila.” Os exemplos de grupos carboarila incluem carboarila C_{3-20} , carboarila C_{5-20} , carboarila C_{5-15} , carboarila C_{5-12} , carboarila C_{5-10} , carboarila C_{5-7} , carboarila C_{5-6} , carboarila C_5 e carboarila C_6 .

Os exemplos de grupos carboarila incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de benzeno (isto é, fenila) (C_6), naftaleno (C_{10}), azuleno (C_{10}), antraceno (C_{14}), fenantreno (C_{14}), naftaceno (C_{18}) e pireno (C_{16}).

Os exemplos de grupos arila que compreendem anéis fundidos, pelo menos um dos quais é um anel aromático, incluem, mas não são limitados a, grupos derivados de indano (por exemplo, 2,3-diidro-1H-indeno) (C_9), indeno (C_9), isoindeno (C_9), tetralino (1,2,3,4-tetraidronaftaleno) (C_{10}), acenafteno (C_{12}), fluoreno (C_{13}), fenaleno (C_{13}), acefenantreno (C_{15}) e aceantreno (C_{16}).

Alternativamente, os átomos do anel podem incluir um ou mais heteroátomos, como em “grupos heteroarila.” Os exemplos de grupos heteroarila incluem heteroarila C_{3-20} , heteroarila C_{5-20} , heteroarila C_{5-15} , heteroarila C_{5-12} , heteroarila C_{5-10} , heteroarila C_{5-7} , heteroarila C_{5-6} , heteroarila C_5 e heteroarila C_6 .

Os exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de:

N_1 : pirrol (azol) (C_5), piridina (azino) (C_6);

O_1 : furano (oxol) (C_5);

S_1 : tiofeno (tiol) (C_5);

N_1O_1 : oxazol (C_5), isoxazol (C_5), isoxazina (C_6);

N_2O_1 : oxadiazol (furazano) (C_5);

N_3O_1 : oxatriazol (C_5);

N_1S_1 : tiazol (C_5), isotiazol (C_5);

N_2 : imidazol (1,3-diazol) (C_5), pirazol (1,2-diazol) (C_5), piridazina (1,2-diazina) (C_6), pirimidina (1,3-diazina) (C_6) (por exemplo, citosina, timina, uracila), pirazina (1,4-diazina) (C_6);

N₃: triazol (C₅), triazina (C₆); e,

N₄: tetrazol (C₅).

Os exemplos de grupos heterocíclicos (alguns dos quais também são grupos heteroarila) que compreendem anéis fundidos, incluem,
5 mas não são limitados a:

grupos heterocíclicos C₉ (com 2 anéis fundidos) derivado de benzofurano (O₁), isobenzofurano (O₁), indol (N₁), isoindol (N₁), indolizina (N₁), indolina (N₁), isoindolina (N₁), purina (N₄) (por exemplo, adenina, guanina), benzimidazol (N₂), indazol (N₂), benzoxazol (N₁O₁), benzisoxazol
10 (N₁O₁), benzodioxol (O₂), benzofurazano (N₂O₁), benzotriazol (N₃), benzotiofurano (S₁), benzotiazol (N₁S₁), benzotiadiazol (N₂S);

grupos heterocíclicos C₁₀ (com 2 anéis fundidos) derivados de cromeno (O₁), isocromeno (O₁), chromeno (O₁), isocromeno (O₁), benzodioxan (O₂), quinolina (N₁), isoquinolina (N₁), quinolizina (N₁),
15 benzoxazina (N₁O₁), benzodiazina (N₂), piridopiridina (N₂), quinoxalina (N₂), quinazolina (N₂), cinolina (N₂), ftalazina (N₂), naftiridina (N₂), pteridina (N₄);

grupos heterocíclicos C₁₁ (com 2 anéis fundidos) derivados de benzodiazepina (N₂);

grupos heterocíclicos C₁₃ (com 3 anéis fundidos) derivados de carbazol (N₁), dibenzofurano (O₁), dibenzotiofeno (S₁), carbolina (N₂),
20 perimidina (N₂), piridoindol (N₂); e

grupos heterocíclicos C₁₄ (com 3 anéis fundidos) derivados de acridina (N₁), xanteno (O₁), tioxanteno (S₁), oxantreno (O₂), fenoxatiina (O₁S₁), fenazina (N₂), fenoxazina (N₁O₁), fenotiazina (N₁S₁), tiantreno (S₂),
25 fenantridina (N₁), fenantrolina (N₂), fenazina (N₂).

Os grupos heterocíclicos (incluindo grupos heteroarila) que têm um átomo de nitrogênio no anel na forma de um grupo -NH- podem ser N-substituídos, isto é, como -NR-. Por exemplo, pirrol pode ser metila N-substituído, para dar N-metilpirrol. Os exemplos de N-substituintes incluem,

mas não são limitados a grupos alquila C_{1-7} , heterociclila C_{3-20} , arila C_{5-20} e acila.

Os grupos heterocíclicos (incluindo grupos heteroarila) que têm um átomo de nitrogênio no anel na forma de um grupo $-N=$ podem ser substituídos na forma de um N-óxido, isto é, como $-N(\rightarrow O)=$ (também denotado $-N^+(\rightarrow O)=$). Por exemplo, quinolina pode ser substituído para dar quinolina N-óxido; piridina para dar piridina N-óxido; benzofurazano para dar benzofurazano N-óxido (também conhecido como benzofuroxano).

Os grupos cíclicos podem adicionalmente carregar um ou mais grupos oxo ($=O$) nos átomos de carbono no anel.

Os exemplos monocíclicos de tais grupos incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de:

C_5 : ciclopentanona, ciclopentenona, ciclopentadienona;

C_6 : cicloexanona, cicloexenona, cicloexadienona;

O_1 : furanona (C_5), pirona (C_6);

N_1 : pirrolidona (pirrolidinona) (C_5), piperidinona (piperidona) (C_6), piperidinodiona (C_6);

N_2 : imidazolidona (imidazolidinona) (C_5), pirazolona (pirazolinona) (C_5), piperazinona (C_6), piperazinediona (C_6), piridazinona (C_6), pirimidinona (C_6) (por exemplo, citosina), pirimidinodiona (C_6) (por exemplo, timina, uracila), ácido barbitúrico (C_6);

N_1S_1 : tiazolona (C_5), isotiazolona (C_5);

N_1O_1 : oxazolinona (C_5).

Os exemplos policíclicos de tais grupos incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de

C_9 : indenodiona;

C_{10} : tetralona, decalona;

C_{14} : antrona, fenantrona;

N_1 : oxindol (C_9);

O₁: benzopirona (por exemplo, coumarino, isocoumarino, cromona) (C₁₀);

N₁O₁: benzoxazolinona (C₉), benzoxazolinona (C₁₀);

5 N₂: quinazolinodiona (C₁₀); benzodiazepinona (C₁₁); benzo-diazepinodiona (C₁₁);

N₄: purinona (C₉) (por exemplo, guanina).

Ainda mais exemplos de grupos cíclicos que carregam um ou mais grupos oxo (=O) nos átomos de carbono no anel incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados de:

10 anidridos cíclicos (-C(=O)-O-C(=O)- em um anel), incluindo mas não limitados a anidrido maleico (C₅), anidrido succínico (C₅), anidrido anciglutárico (C₆);

carbonatos cíclicos (-O-C(=O)-O- em um anel), tais como etileno carbonato (C₅) e 1,2-propileno carbonato (C₅);

15 imidas (-C(=O)-NR-C(=O)- em um anel), incluindo mas não limitados a, succinimida (C₅), maleimida (C₅), ftalimida e glutarimida (C₆);

lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- em um anel), incluindo, mas não limitados a, β-propiolactona, γ-butyrolactona, δ-valerolactona (2-piperidona) e ε-caprolactona;

20 lactamas (amidas cíclicas, -NR-C(=O)- em um anel), incluindo, mas não limitados a, β-propiolactama (C₄), γ-butirolactama (2-pirrolidona) (C₅), δ-valerolactama (C₆) e ε-caprolactama (C₇);

carbamatos cíclicos (-O-C(=O)-NR- em um anel), tais como 2-oxazolidona (C₅);

25 uréias cíclicas (-NR-C(=O)-NR- em um anel), tais como 2-imidazolidona (C₅) e pirimidino-2,4- diona (por exemplo, timina, uracila) (C₆).

Inclui Outras Formas

A menos que de outro modo especificado, uma referência a um

grupo particular também inclui os bem conhecidos iônico, sal, solvato e formas protegidas destes. Por exemplo, uma referência a ácido carboxílico (-COOH) também inclui a forma aniônica (carboxilato) (-COO^-), um sal ou solvato destes, assim como formas protegidas convencionais. Similarmente, uma referência a um grupo amino inclui a forma protegida ($\text{-N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$), um sal ou solvato do grupo amino, por exemplo, um sal de cloridreto, assim como formas protegidas convencionais de um grupo amino. Similarmente, uma referência a um grupo hidroxila também inclui a forma aniônica (-O^-), um sal ou solvato destes, assim como formas protegidas convencionais.

10

Isômeros

Certos compostos podem existir em uma ou mais formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, de conformação ou aniônicas particulares, incluindo mas não limitados a, formas cis e trans; formas E e Z; formas c, t e r; formas endo e exo; formas R, S e meso; formas D e L; formas d- e l; formas (+) e (-); formas ceto, enol e enolato; formas sin- e anti; formas sinclinal e anticlinal; formas a e p; formas axial e equatorial; formas de barco, cadeira, espiral, envelope e meia cadeira; e combinações destas, a seguir coletivamente aludida como “isômeros” (ou “formas isoméricas”).

15

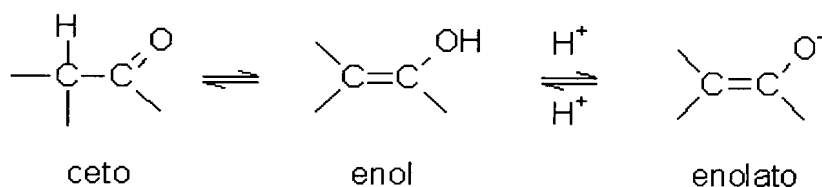
20

Observe que, exceto como debatido abaixo para as formas tautoméricas, especificamente excluídas do termo “isômeros,” como aqui usado, são isômeros estruturais (ou constitucionais) (isto é, isômeros que diferem nas conexões entre átomos ao invés de meramente pela posição de átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metóxi, -OCH_3 , não deve ser interpretado como uma referência ao seu isômero estrutural, um grupo hidroximetila, $\text{-CH}_2\text{OH}$. Similarmente, uma referência a orto-clorofenila não deve ser interpretada como uma referência ao seu isômero estrutural, meta-clorofenila. Entretanto, uma referência a uma classe de estruturas pode bem incluir formas estruturalmente isoméricas que caem

25

dentro desta classe (por exemplo, alquila C₁₋₇ inclui n-propila e iso-propila; butila inclui n-, iso-, sec- e terc-butila; metoxifenila inclui orto-, meta- e para-metoxifenila).

- 5 A exclusão acima não pertence às formas tautoméricas, por exemplo, as formas ceto-, enol- e enolato, como, por exemplo, nos pares tautoméricos que seguem: ceto/enol (ilustrado abaixo), imina/enamina, amida/álcool de imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/ enotiol, N-nitroso/hidroxiazo e nitro/aci-nitro.



- 10 Observe que especificamente incluído no termo “isômero” estão os compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ¹H, ²H (D) e ³H (T); C podem estar em qualquer forma isotópica, incluindo ¹²C, ¹³C e ¹⁴C; O pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ¹⁶O e ¹⁸O; e outras.

- 15 A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular inclui todas de tais formas isoméricas, incluindo (total ou parcialmente) racêmicas e outras de suas misturas. Os métodos para a preparação (por exemplo, síntese assimétrica) e separação (por exemplo, cristalização fracionária e meios cromatográficos) de tais formas isoméricas são conhecidos na técnica ou são facilmente obtidos adaptando-se os métodos aqui divulgados ou métodos conhecidos, em uma maneira conhecida.
- 20

Sais

- Podem ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manusear um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável. Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são debatidos em Berge *et al.*, 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts,” *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.
- 25

Por exemplo, se o composto é aniônico ou tem um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, $-\text{COON}$ pode ser $-\text{COO}$), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Os exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, íons de metal alcalino tais como Na^+ e K^+ , cátions alcalinos terrosos tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} e outros cátions tais como Ar^3 . Os exemplos de cátions orgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, íon de amônio (isto é, NH_4^+) e íons de amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NFIR^{3+} , NR_4^+). Os exemplos de alguns íons de amônio substituídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, dicicloexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trometamina, assim como aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon de amônio quaternário comum é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Se o composto é catiônico ou tem um grupo funcional que pode ser catiônico (por exemplo, $-\text{NH}_2$ pode ser $-\text{NH}_3^+$), então um sal pode ser formado com um ânion adequado. Os exemplos de ânions inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico e fosforoso.

Os exemplos de ânions orgânicos adequados incluem, mas não são limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos orgânicos: 2-acetioxibenzóico, acético, ascórbico, aspártico, benzóico, canfor-sulfônico, cinâmico, cítrico, edético, etanodissulfônico, etanossulfônico, fumárico, glucheptônico, glicônico, glutâmico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiônico, láctico, lactobiônico, láurico, maleico, málico, metanossulfônico, mícico, oléico, oxálico, palmítico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fenilsulfônico, propiônico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenossulfônico e valérico. Os

exemplos de ânions orgânicos poliméricos adequados incluem, mas não são limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tânico, carboximetil celulose.

5 A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui as suas formas salinas.

Solvatos

10 Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manusear um solvato correspondente do composto ativo. O termo “solvato” é aqui usado no sentido convencional para se referir a um complexo de soluto (por exemplo, composto ativo, sal de composto ativo) e solvente. Se o solvente é água, o solvato pode ser convenientemente aludido como um hidrato, por exemplo, um mono-hidrato, um di-hidrato, um tri-hidrato, etc.

A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui suas formas de solvato.

15 Formas Quimicamente Protegidas

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manusear o composto ativo em uma forma quimicamente protegida. O termo “forma quimicamente protegida” é aqui usado no sentido químico convencional e diz respeito a um composto em que um ou mais grupos funcionais reativos são protegidos das reações químicas indesejáveis sob condições especificadas (por exemplo, pH, temperatura, radiação, solvente e outros). Na prática, os métodos químicos bem conhecidos são utilizados para tornar reversivelmente não reativo um grupo funcional, que de outro modo seria reativo, sob condições especificadas. Em uma forma quimicamente protegida, um ou mais grupos funcionais reativos estão na forma de um grupo protegido ou de proteção (também conhecido como um grupo mascarado ou de mascaramento ou um grupo bloqueado ou de bloqueio). Protegendo-se um grupo funcional reativo, as reações que envolvem outros grupos funcionais reativos não protegidos podem ser realizadas, sem afetar o grupo protegido; O

20

25

grupo de proteção pode ser removido, usualmente em uma etapa subsequente, sem afetar substancialmente o resto da molécula. Ver, por exemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green e P. Wuts; 3ª Edição; John Wiley and Sons, 1999).

5 A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui formas quimicamente protegidas deste.

 Uma ampla variedade de tais métodos de “proteção,” “bloqueio,” ou “mascaramento” são amplamente usados e bem conhecidos na síntese orgânica. Por exemplo, um composto que tem dois grupos funcionais reativos não equivalentes, ambos dos quais seriam reativos sob condições especificadas, pode ser derivatizado para tornar um dos grupos funcionais “protegido,” e portanto não reativo, sob as condições especificadas; assim protegido, o composto pode ser usado como um reagente que tem eficazmente apenas um grupo funcional reativo. Depois que a reação desejada (que envolve o outro grupo funcional) é completada, o grupo protegido pode ser “desprotegido” para retornar à sua funcionalidade original.

10
15

 Por exemplo, um grupo hidróxi pode ser protegido como um éter (-OR) ou um éster (-OC(=O)R), por exemplo, como: um éter t-butílico; um éter benzílico, benzidrila (difenilmetila) ou tritila (trifenilmetila); um éter trimetilsilílico ou t-butildimetilsilílico; ou um éster acetílico (-OC(=O)CH₃, -OAc).

20

 Por exemplo, um grupo aldeído ou cetona pode ser protegido como um acetal (R-CH(OR)₂) ou cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, em que o grupo carbonila (>C=O) é convertido a um diéter (>C(OR)₂), pela reação com, por exemplo, um álcool primário. O grupo aldeído ou cetona é facilmente regenerado pela hidrólise usando um grande excesso de água na presença de ácido.

25

 Por exemplo, um grupo amina pode ser protegido, por exemplo, como uma amida (-NRCO-R) ou um uretano (-NRCO-OR), por

exemplo, como: uma metil amida (-NHCO-CH₃); uma benzilóxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como uma t-butóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); uma 2-bifenil-2-propóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como uma 9- fluorenilmetóxi amida (-NH-Fmoc), como uma 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como uma 2-trimetilsililetilóxi amida (-NH-Teoc), como uma 2,2,2-tricloroetilóxi amida (-NH-Troc), como uma alilóxi amida (-NH-Alloc), como uma 2-(fenilsulfonil)etilóxi amida (-NH-Psec); ou, em casos adequados (por exemplo, aminas cíclicas), como um radical nitróxido (>N-O).

Por exemplo, um grupo de ácido carboxílico pode ser protegido como um éster por exemplo, como: um éster de alquila C₁₋₇ (por exemplo, um éster metílico; um éster t-butílico); um éster haloalquílico C₁₋₇ (por exemplo, um éster tri-haloalquílico C₁₋₇); um éster de tri-alquila C₁₋₇ silil-alquila C₁₋₇; ou um éster de arila C₅₋₂₀ alquila C₁₋₇ (por exemplo, um éster benzílico; um éster nitrobenzílico); ou como uma amida, por exemplo, como uma metil amida.

Por exemplo, um grupo tiol pode ser protegido como um tioéter (-SR), por exemplo, como: um tioéter benzílico; um éter acetamidometílico (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Pró medicamentos

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manusear o composto ativo na forma de um pró medicamento. O termo “pró medicamento,” como aqui usado, diz respeito a um composto que, quando metabolizado (por exemplo, *in vivo*), produz o composto ativo desejado.

Tipicamente, o pró medicamento é inativo ou menos ativo do que o composto ativo, mas pode fornecer propriedades de manuseio, administração ou metabólicas vantajosas.

A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui pró medicamentos destes.

Por exemplo, alguns pró medicamentos são ésteres do composto ativo (por exemplo, um éster metabolicamente instável fisiologicamente aceitável). Durante o metabolismo, o grupo éster ($-C(=O)OR$) é clivado para produzir o medicamento ativo. Tais ésteres podem ser formados por esterificação, por exemplo, de qualquer um dos grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) no composto precursor, com, onde apropriado, proteção anterior de qualquer outros grupos reativos presentes no composto precursor, seguido pela desproteção se requerido.

Também, alguns pró medicamentos são ativados enzimaticamente para produzir o composto ativo ou um composto que, na outra reação química, produz o composto ativo (por exemplo, como em ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por exemplo, o pró medicamento pode ser um derivado de açúcar ou outro conjugado glicosídico ou pode ser um derivado de éster de aminoácido.

Síntese Química

Diversos métodos para a síntese química de compostos da presente invenção são aqui descritos. Estes e/ou outros métodos bem conhecidos podem ser modificados e/ou adaptados em modos conhecidos de modo a facilitar a síntese de compostos adicionais dentro do escopo da presente invenção.

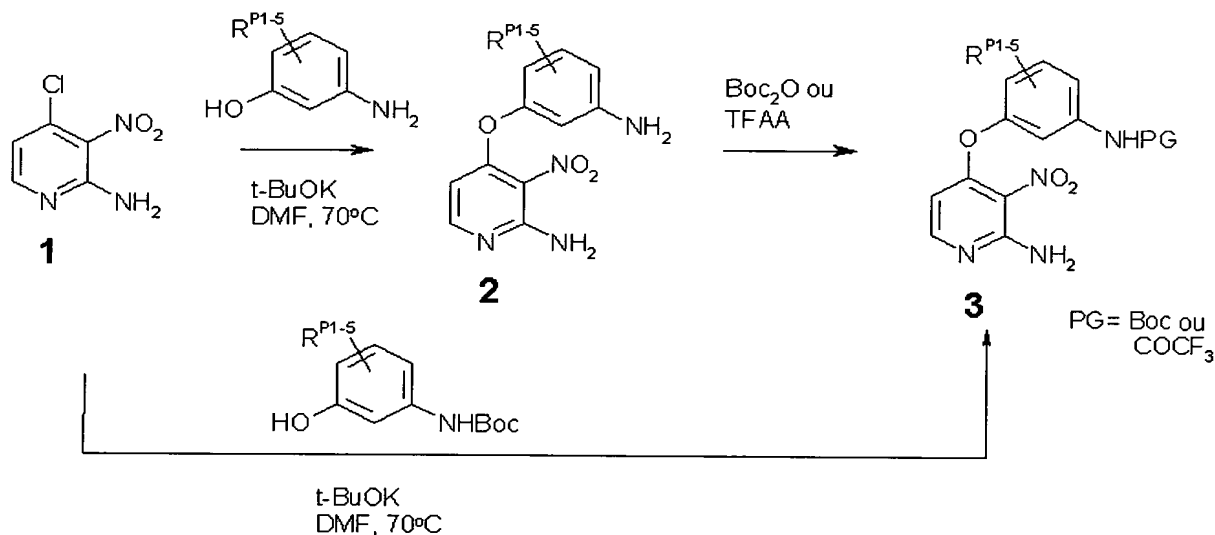
Descrições de métodos e procedimentos de laboratório gerais, úteis para a preparação dos compostos aqui descritos, são fornecidos em Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5ª Edição, 1989, (Editores: Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.) (publicada por Longmann, UK).

Os métodos para a síntese de compostos de piridina em particular são descritos em Heterocyclic Chemistry, 3ª Edição, 1998, Joule, J. A, Mills, R. e Smith, G. F. (publicada em por Chapman & Hall, UK).

Muitos dos compostos aqui descritos podem ser preparados

por intermédio de um intermediário chave: 4-(3-amino-fenóxi)-3-nitro-piridin-2-amina, (2), convenientemente substituído no anel de fenila. Este intermediário pode ser preparado a partir de material de partida comercialmente disponível, 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina, (1) e 3-amino-fenóis substituídos. Os compostos 2 são depois protegidos seletivamente no grupo 3-amino, por exemplo como um Boc carbamato ou trifluoroacetamida, para produzir os intermediários (3). Os intermediários, (3), também podem ser obtidos diretamente a partir de 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina, (1) e 3-aminofenóis N-Boc-protegido. Um exemplo de um tal método é ilustrado no seguinte esquema.

Esquema 1

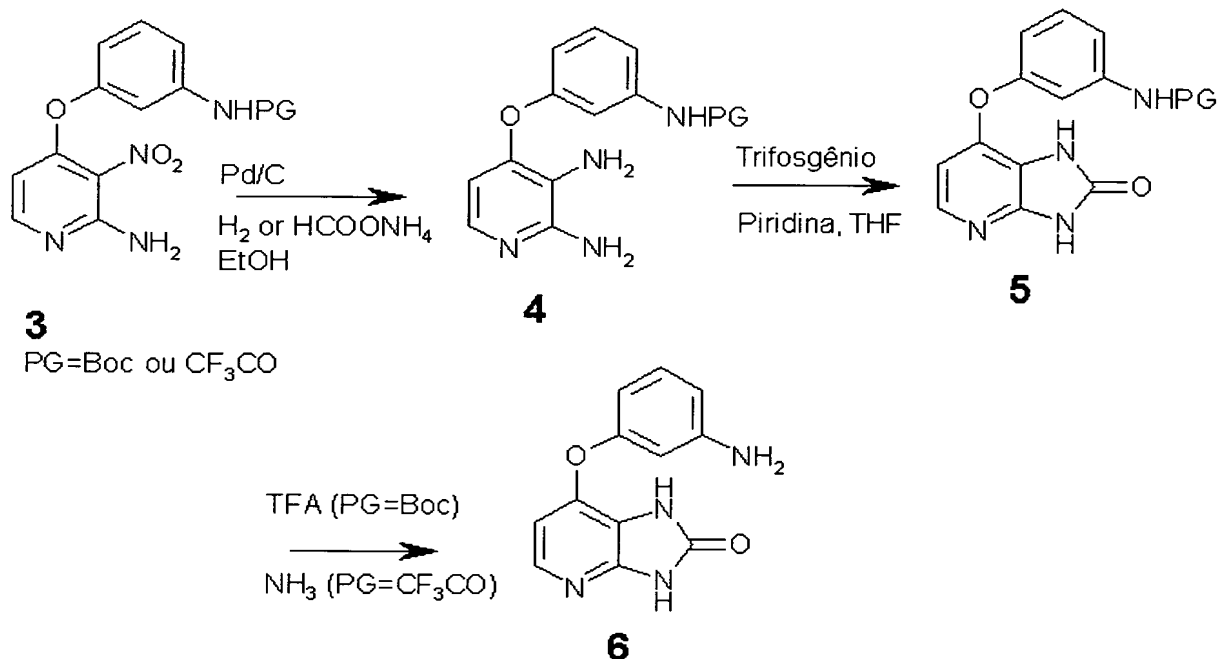


Observe que os compostos com grupos fenila substituídos ou não substituídos têm sido sintetizados e são aqui descritos. Os seguintes Esquemas são ilustrados usando fenila não substituído ou especificamente fenila substituído, mas deve ser entendido que estes métodos também são adequados para a preparação de compostos com anéis de fenila substituídos (ou diferentemente substituídos).

Em um método, o intermediário protegido (3) é convertido para um outro intermediário chave: 7-(3-amino-fenóxi)-1,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona, (6).

Por exemplo, o grupo nitro do intermediário protegido, (3), pode ser reduzido a um grupo amino com Pd/C e formiato de amônio ou hidrogênio e depois a imidazolona, (5), formada. A desproteção do grupo Boc com TFA ou trifluoroacetamida com amônia produz o intermediário comum, (6). Um exemplo de um tal método é ilustrado no seguinte esquema:

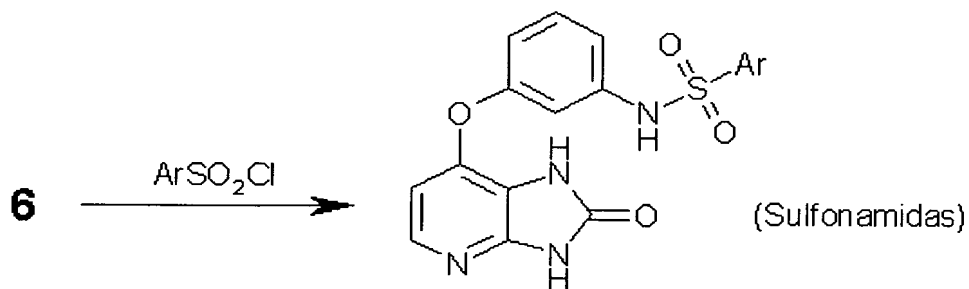
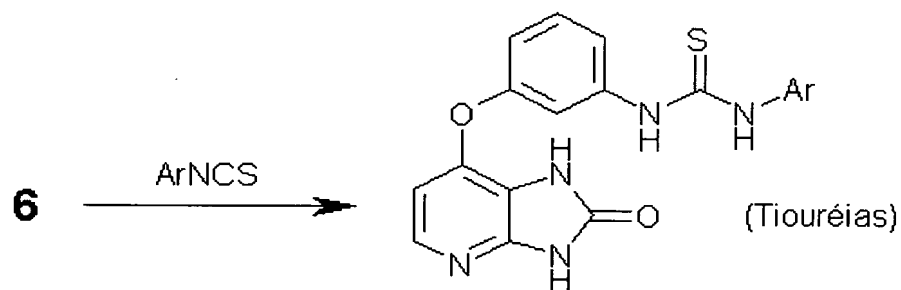
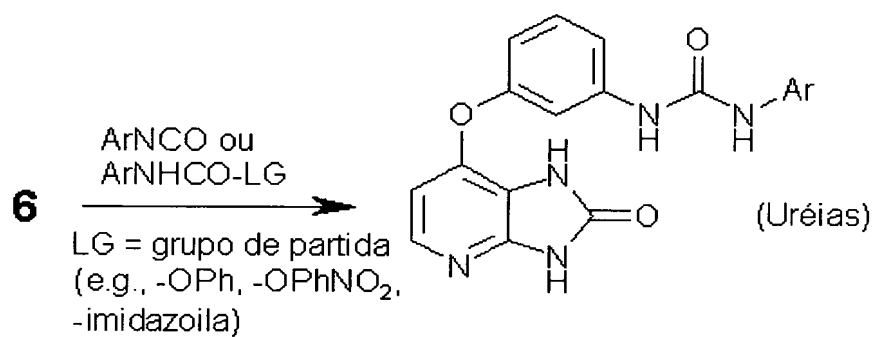
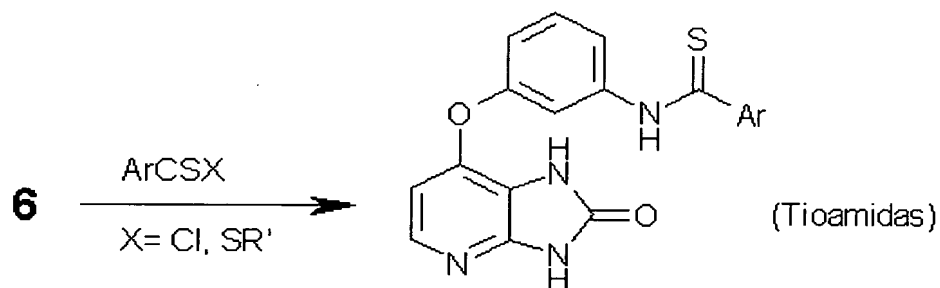
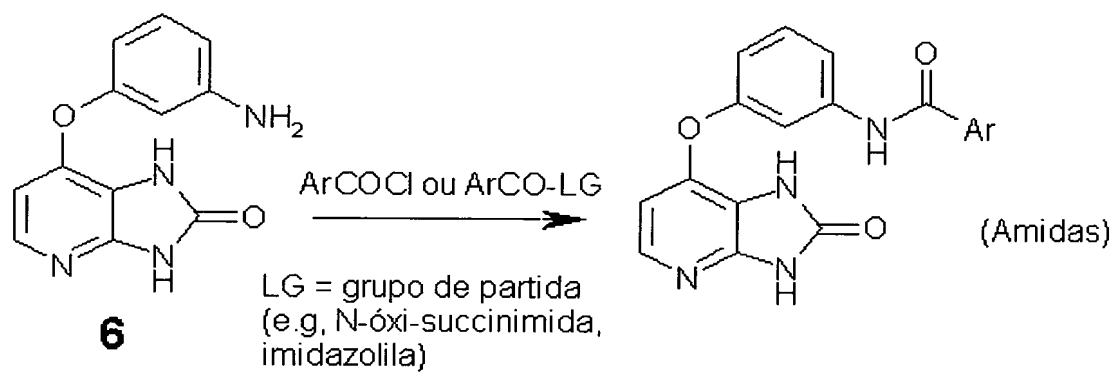
Esquema 2

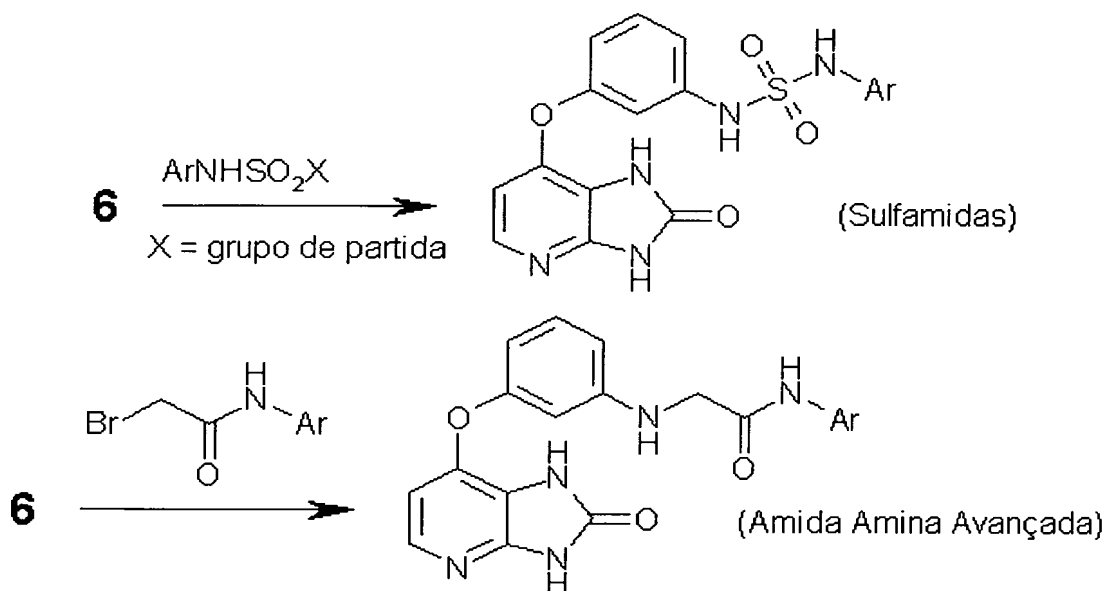


Este intermediário chave (6) pode ser depois usado para preparar um faixa de compostos com grupos ligadores diferentes, L e grupos terminais diferentes, A.

Por exemplo, o intermediário chave (6) pode ser reagido com ácido carboxílico ou cloreto ácido ativados para produzir amidas (NHCO); com ácidos tioacéticos ativados para produzir tioamidas (NHCS); com isocianatos ou com carbamatos ativados para produzir uréias (NHCONH); com isotiocianatos para produzir tiouréias (NHCSNH); com cloretos de sulfonila para produzir sulfonamidas (SO_2NH); com derivados de sulfamoíla ativados para produzir sulfamidas ($\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}$); com amida haloacética para produzir glicinamidas (NHCH_2CONH). Os exemplos de tais métodos são ilustrados no seguinte esquema.

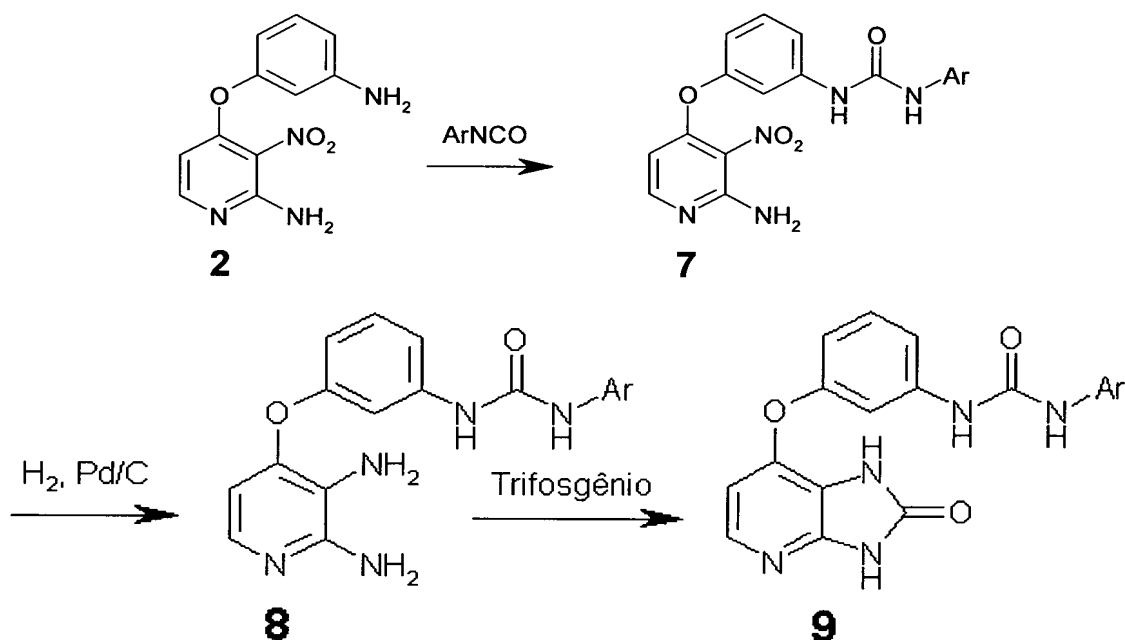
Esquema 3



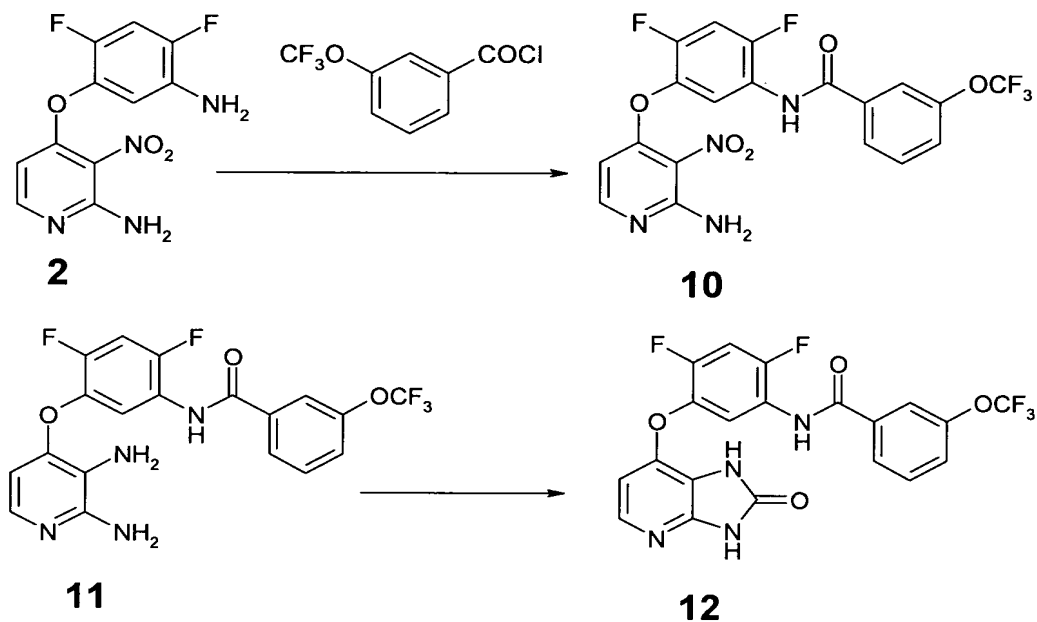


Em um outro método, o intermediário chave (2) é convertido primeiro a uma uréia, tiouréia, amida, tioamida, sulfonamida ou sulfamida, usando um método como descrito no esquema acima e depois convertido a um imidazo[4,5-b]piridino-2-ona.

- 5 Este método é exemplificado para uréias no seguinte esquema. Por exemplo, a reação do intermediário chave (2) com isocianatos produz uréias, (7). A redução de grupo nitro, para dar (8), seguido pela ciclização a uma imidazolona, produz o produto final, (9). Um exemplo de um tal método é ilustrado no seguinte esquema.

Esquema 4

Este método também é exemplificado para amidas no seguinte esquema.

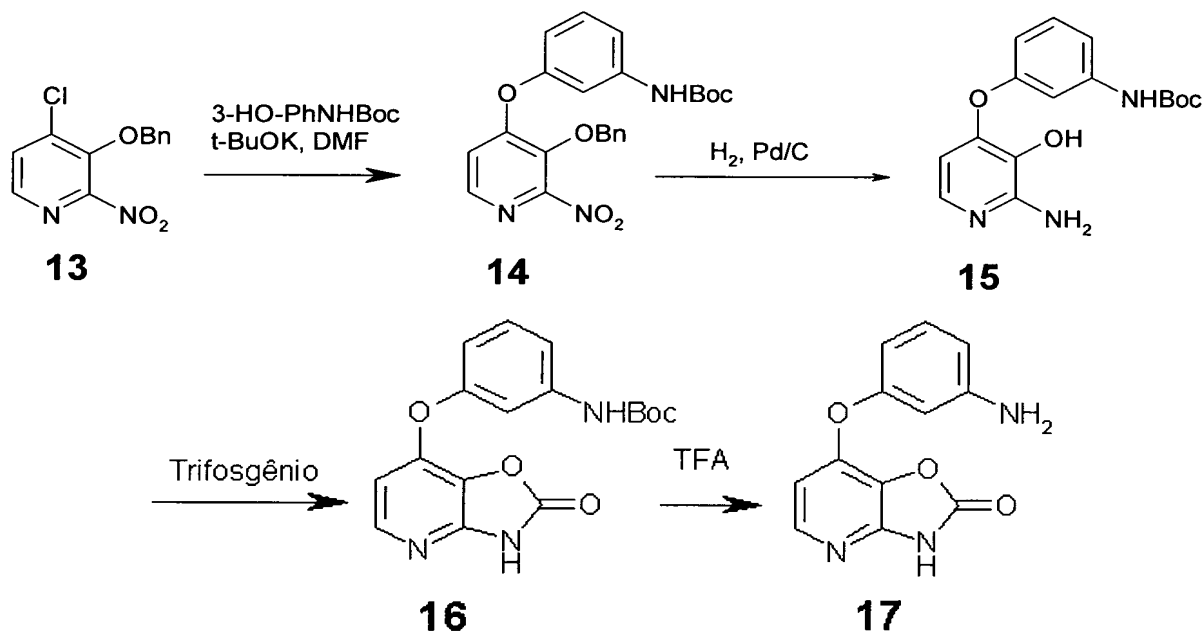
Esquema 5

5

Em um outro método, um outro intermediário chave é preparada a partir de 4-cloro-3-benzilóxi-2-nitropiridina, (**13**), pela substituição do grupo cloro com um grupo meta Boc-amino-fenóxi para produzir (**14**). Depois o grupo benzila é removido concomitantemente com a

redução de nitro para produzir o intermediário, (15). O anel de oxazólio é fechado usando trifosgênio, fosgênio ou carbonildiimidazol para gerar (16) e o grupo amino inicial é desprotegido para dar o intermediário desejado: 7-(3-amino-fenóxi)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona, (17). Um exemplo de tal método é ilustrado no seguinte esquema.

Esquema 6



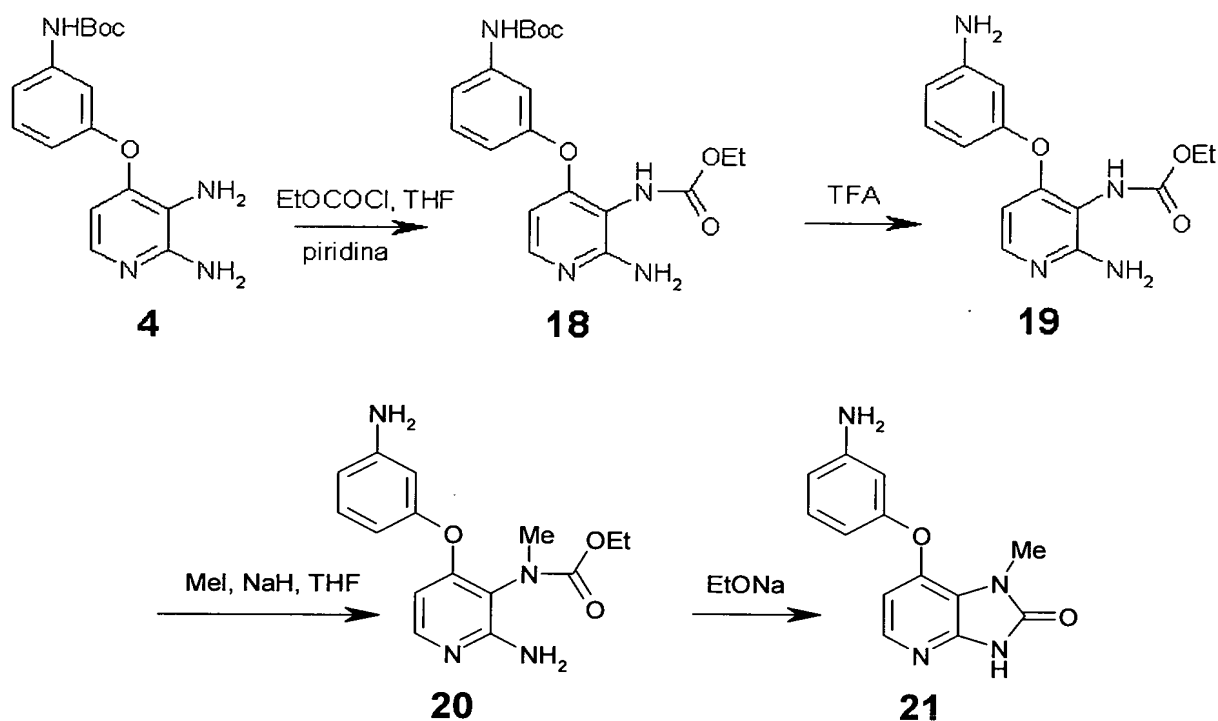
Mais uma vez, este intermediário chave (17) pode ser depois usado para preparar um faixa de compostos com grupos ligadores diferentes, L e grupos terminais diferentes, A.

Em um outro método, o intermediário chave (21) é preparado partindo do intermediário (4). O grupo 3 amino mais nucleofílico na piridina é seletivamente convertido a um carbamato, o grupo Boc é desprotegido e o carbamato é alquilado. O fechamento do anel sob condições básicas produz imidazo[4,5-b]piridino-2-ona.

Por exemplo, intermediário (4) é convertido no carbamato de etila (18) e o grupo Boc é removido com TFA para produzir (19). A desprotonação do próton de carbamato ácido com NaH cria um ânion no N-3 de piridina que é alquilado para produzir o intermediário (20). Intermediário (20) é ciclizado para o intermediário comum (21) na presença de base. Um

exemplo de um tal método é ilustrado no seguinte esquema.

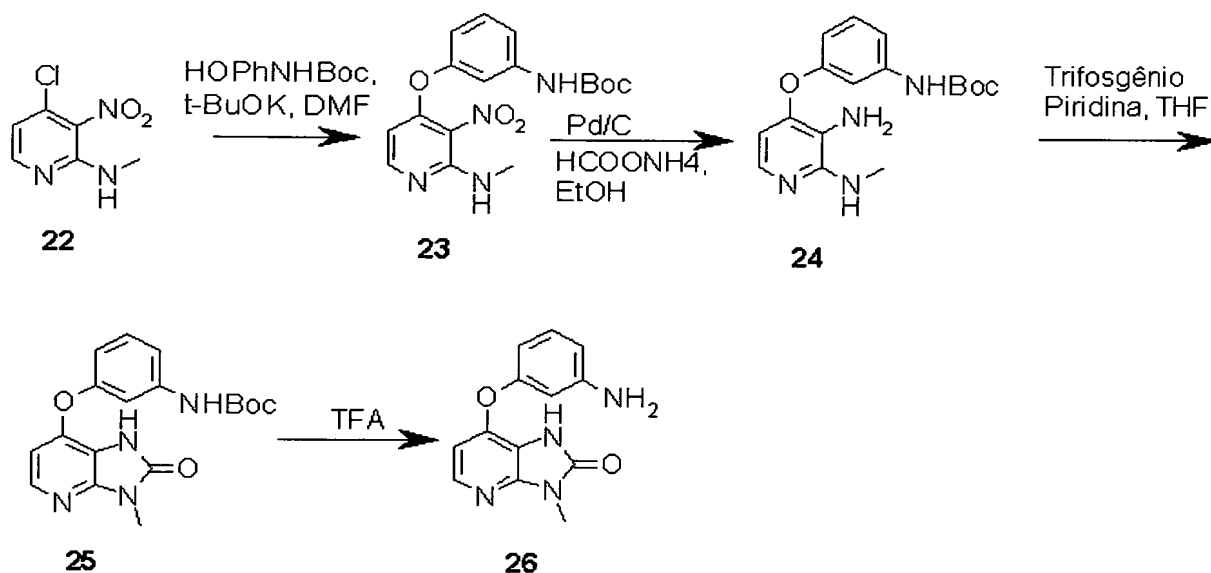
Esquema 7



Mais uma vez, este intermediário chave (21) pode ser depois usado para preparar uma faixa de compostos com grupos ligadores diferentes, L e grupos terminais diferentes, A.

Em um outro método, o intermediário chave (26) é preparado partindo com intermediário (22). A substituição do grupo cloro com N-Boc protegeu rendimentos de 3-aminofenolato (23) diretamente. A redução do grupo nitro, formação de imidazolona cíclica e remoção do grupo Boc produz o intermediário (26). Um exemplo de um tal método é ilustrado no seguinte esquema.

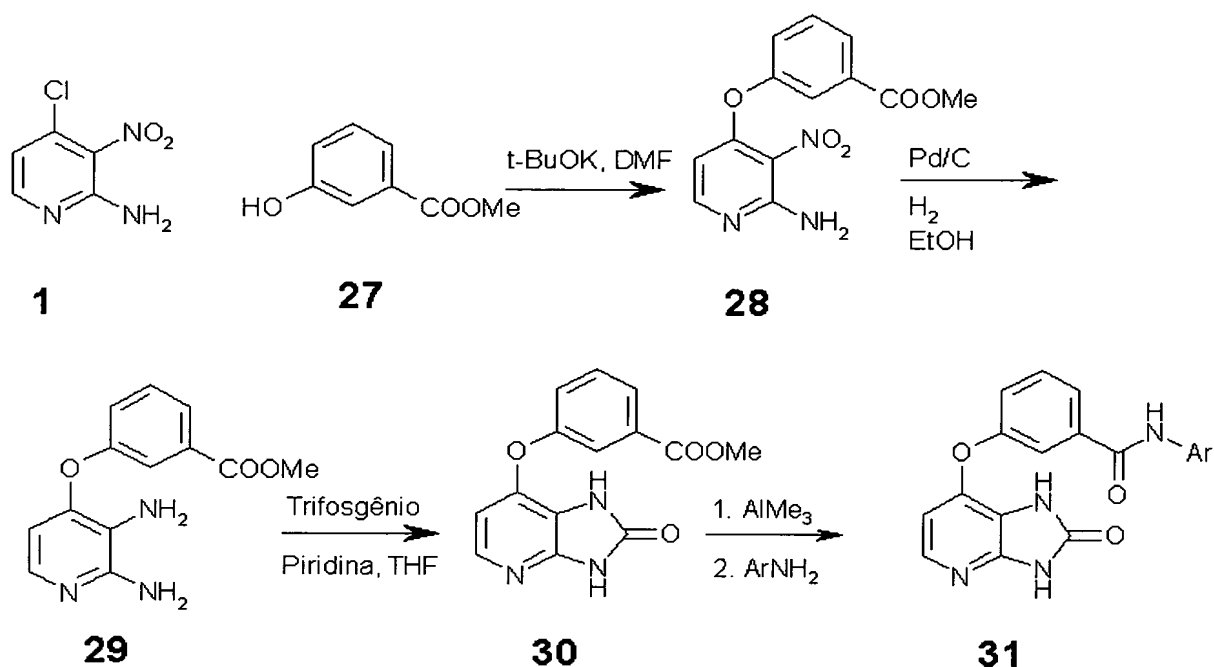
Esquema 8



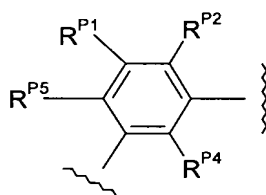
Mais uma vez, este intermediário chave, (26), pode ser usado para preparar uma faixa de compostos com grupos ligadores diferentes, L e grupos terminais diferentes, A.

- 5 Os compostos que contêm o ligador de amida reversa podem ser preparados a partir do material de partida 1 e éster 3-hidroxibenzoico (por exemplo 3-hidroxibenzoato de metila, (27); outros ésteres podem ser igualmente usados). O intermediário (28) assim obtido pode ser reduzido ao
- 10 composto diamino (29) e ciclizado á piridoimidazolona (30). O grupo éster é hidrolisado e o ácido carboxílico formado ativado com cloreto de oxalila ou carbonildiimidazol (CDI). Este ácido ativado pode ser depois ligado com
- 15 aminas de modo a produzir compostos finais (31) com vários grupos A, onde o ligador L é C(=O)NH. Um método alternativo é reagir o intermediário de éster, (30), diretamente com a amina, na presença de uma base forte ou AlMe₃, para obter os compostos finais, (31). Um exemplo de um tal método é ilustrado no seguinte esquema.

Esquema 9



Em cada uma das vias sintéticas acima, o anel fenila dos reagentes/intermediários que se torna o anel fenileno “central” dos compostos de imidazol[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e análogos (mostrados abaixo) podem ser substituídos adequadamente (por exemplo, com R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} , R^{P4} , como aqui descrito).



Vias sintéticas adicionais (para variar o grupo Q) são descritas em, ou podem ser facilmente derivadas de vias sintéticas descritas nos seguintes documentos:

-Q-	Referência(s) de Literatura
-(CH ₂) ₀ -X-(CH ₂) ₁ -	Tetrahedron, 1987, 43(11), 2557-2564.
-(CH ₂) ₀ -X-(CH ₂) ₂ -	Tetrahedron Letters, 1994, 35(40), 7343-7346.
-(CH ₂) ₁ -X-(CH ₂) ₀ -	Patente US N ^o 6.492.529, 10 de dezembro de 2002
-(CH ₂) ₂ -X-(CH ₂) ₀ -	Tetrahedron, 1988, 44(21), 6677-6680.
-(CH ₂) ₁ -X-(CH ₂) ₁ -	Patente US N ^o 6.492.529, 10 de dezembro de 2002

Vias sintéticas adicionais (para variar o grupo L) são descritos em, ou podem ser facilmente derivadas de vias sintéticas descritas nos

seguintes documentos:

A-L-	Referência(s) de literatura
A-NHC(=X)-	Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6756.
A-C(=X)NH-	Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6746.
A-NHC(=X)NH-	Eur. J. of Medicinal Chemistry, 1981, 16 (4), 321-326; Tetrahedron, 2000, 56(4), 629-637; Synthetic Communications, 1997, 27(13), 2255-2260.
A-NHSO ₂ -	J. Med. Chem., 1991, 34(4), 1356-1362; Patente Japonesa Nº 57-038777; J. Het. Chem., 1980, 17(1), 11-16.
A-NHSO ₂ NH -	Polish Journal of Chemistry, 1991, 65(11), 2053-2055; International (PCT) Publicação de Patente Nº WO 2001/036383.
A-CH ₂ NHC(=X)-	Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6746.,
A-CH ₂ NHC(=X)NH-	Eur. J. of Medicinal Chemistry, 1981, 16 (4), 321-326; Tetrahedron, 2000, 56(4), 629-637; Synthetic Communications, 1997, 27(13), 2255-2260.
A-NHCH ₂ C(=X)NH-	J. Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394-3396; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic e Bio-Organic Chemistry, 1987, (8), 1841-1843; Índian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1992, 31B(6), 349-350; Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6746.
A-NHCH ₂ C(=X)-	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic e Bio-Organic Chemistry (8), 1987, 1841-1843; Journal of Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394-3396; Bulletin of the Chem. Soc. of Japan, 1997, 70(3), 509-523.

Vias sintéticas adicionais (para variar o grupo L) são descritas em, ou podem ser facilmente derivadas das vias sintéticas descritas nos seguintes documentos:

A-L-	Referência(s) de literatura
A-NR ^N -CO-CH ₂ -	Biorganic & Medicinal Chem Lett., 2003, 13(12), 1989-1992.
A-CH ₂ -CO-NR ^N -	Biorganic & Medicinal Chemistry, 2001, 9(8), 2061-71.
A-CH ₂ .NR ^N -CO-	II Farmaco, 1999, 54(6), 364-374,
A-NR ^N -CH ₂ -CO-	Journal of Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394-3396.
A-CO-CH ₂ -NR ^N -	Journal of Medicinal Chemistry, 1989, 32(10), 2363-2367.
A-CH ₂ -CO-NR ^N -CH ₂ -	Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46(20), 4297-4312.
A-CH ₂ .NR ^N -CO-CH ₂ -	Journal of Organic Chemistry, 2003, 68(3), 1165-1167.
A-CH ₂ -CH ₂ -CO-NR ^N -	Polish J. of Pharmacology & Pharmacy, 1990, 42(1), 69-77.
A-CH ₂ -CH ₂ .NR ^N -CO-	J. American Chemical Society, 2002, 124(11), 2560-2567.
A-CH ₂ -CO-CH ₂ .NR ^N -	Journal of Heterocíclico Chemistry, 1981, 18(3), 561-563.
A-CH ₂ .NR ^N -CH ₂ -CO-	Tetrahedron, 2002, 58(49), 9865-9870.
A-NR ^N -CO-CH ₂ -CH ₂ -	Tetrahedron Letters, 2003, 44(9), 1951-1955.
A-CO-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 3(9), 3775-3786.

A-CO-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156-157.
A-NR ^N -CH ₂ -CH ₂ -CO-	Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156-157.
A-NR ^N -CH ₂ -CO-CH ₂ -	Tetrahedron Letters, 1981, 22(20), 2799-2802.
A-CO-CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -	Tetrahedron, 2002, 58(49), 9865-9870.
A-NR ^N -CH ₂ -CO-NR ^N -	Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156-157.
A-NR ^N -CH ₂ -NR ^N -CO-	J. of the Institute of Chemists (India), 1980. 52(3), 113-114.
A-CO-NR ^N -CH ₂ -NR ^N -	Journal of heterocíclico Chemistry, 1985, 22(1), 137-140.
A-NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -	Journal of Organic Chemistry, 1979, 44(13), 2055-2061.
A-CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -	International (PCT) Publicação de Patente N ^o WO 2004/014300.
A-CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -	Organic Letters, 2003, 5(2), 105-107.
A-NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -	Archive Der Pharmazie, 1974, 307(8), 653-655.
A-SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Archive Der Pharmazie, 1974, 307(8), 653-655.
A-CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -CH ₂ -	Journal of medicinal Chemistry, 2003, 46(20), 4297-4312.
A-CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -	Journal of medicinal Chemistry, 2001, 44(13), 2253-2258.
A-CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -	Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10(8), 2597-2610.
A-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -	Organic Letters, 2003, 5(2), 105-107.
A-CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2002, 38(9), 1077-1088.
A-NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -	Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2002, 38(9), 1077-1088.
A-SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1977, 25(11), 2964-2968.
A-CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -	Synlett, 2003, 8, 1129-1132.
A-NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10(8), 2597-2610.
A-SO ₂ -NR ^N -CH ₂ -CH ₂ -	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(9), 3775-3786.
A-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Tetrahedron, 1988, 44(19), 6095-6106.
UM- NR ^N -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -	Tetrahedron, 1988, 44(19), 6095-6106.
A-CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -NR ^N -	Journal of Organic Chemistry, 1980, 45(26), 5373, 5375.
A-NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -	Patente Japonesa N ^o 56-65863, 3 de junho de 1981.
A-NR ^N -CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -	Current science, 1981, 50(7), 305-307.
A-NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Patente Japonesa N ^o 56-65863, 3 de junho de 1981.
A-SO ₂ -NR ^N -CH ₂ -NR ^N -	Journal of Heterocyclic Chemistry, 2003, 40(4), 569-573.

Usos

Os compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos, aqui descritos, são úteis, por exemplo, no tratamento de doenças e condições que são melhoradas pela inibição de RAF (por exemplo, B-RAF), tais como, por exemplo, condições proliferativas, câncer, etc.

Uso em Métodos de Inibir RAF (por exemplo, B-RAF)

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de inibir a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) em uma célula, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contactar a célula com uma quantidade eficaz de um composto, como aqui descrito.

Os ensaios adequados para a determinação da inibição de RAF (por exemplo, B-RAF) são descritos abaixo, assim como nos Exemplos abaixo.

Ensaio de B-RAF:

A atividade de cinase de B-raf é medida usando um ensaio enzimático em cascata de 4 camadas similar àquele descrito por Marais R., *et al.*, 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 4378-4383. B-Raf contendo a mutação V600E (Davies, H., *et al.*, 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) e um rótulo de MDRGSH6 de terminal N é expressado em células de inseto SF9. Os extratos solúveis em detergente destas células são diluídos 1:100 em uma mistura de ensaio contendo GST-MEK-H6 (6,5 µg/ml) e GST-ERK-H6 (100 µg/ml) em um tampão contendo 800 µM de ATP e concentrações apropriadas de inibidor ou diluente como controle. A mistura é incubada por até 10 minutos a 30° C para ativar o ERK em uma maneira dependente de B-Raf dentro da cascata. A reação é depois interrompida pela adição de 20 mM de EDTA. O grau de ativação do GST-ERK é depois determinado pela adição de uma porção desta mistura de reação extinta a uma outra mistura de reação contendo MBP e 100 µM de ATP/gama [³²P]ATP. Depois de 12 minutos de incubação a 30° C, a incorporação de [³²P] no substrato de MBP, como uma medida da atividade de B-raf, é determinada pela precipitação com ácido fosfórico e isolamento pela filtração em papel de fosfocelulose p81. A % de inibição da atividade de cinase de B-raf é calculada e plotada de modo a determinar a concentração do composto de teste requerida para inibir 50 % da atividade de cinase de B-raf (IC₅₀).

Alternativamente, a atividade de cinase de B-raf é medida usando um ensaio enzimático em cascata de 4 camadas diferente. B-Raf contendo a mutação V600E (Davies, H., *et al.*, 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) e um rótulo MDRGSH6 de terminal N é expressado em células de inseto SF9. Os extratos solúveis em detergente destas células são diluídos 1:250 em uma mistura de ensaio contendo GST-MEK-H6 (25 µg/ml), GST-ERK-H6 (281,25 µg/ml) e MBP em um tampão contendo concentrações apropriadas de inibidor ou diluente como controle. 0,03 µl (100 µM) de ATP é adicionado e a mistura é incubada por até 10 minutos a 30° C para ativar o ERK em uma maneira dependente de B-Raf dentro da cascata. O grau de ativação do GST-ERK é depois determinado pela adição de 0,033 µl (100 µM) de HOT ³²Pα. Depois de incubação de 10 minutos a 30° C, a reação é interrompida pela isolamento de uma porção da mistura de reação em papel de fosfocelulose p81 e submersão deste papel em ácido ortofosfórico a 0,4 %. A incorporação de [³²P] no substrato de MBP, como uma medida da atividade de B-raf, é determinada usando um contador Packard Cernekov. A % de inibição da atividade de cinase de B-raf é calculada e plotada de modo a determinar a concentração do composto de teste requerida para inibir 50 % da atividade de cinase de B-raf (IC₅₀).

Ensaio de C-RAF:

C-raf (humano) é diluído a um estoque de trabalho de 10x em 50 mM de Tris pH 7,5, 0,1 mM de EGTA, 0,1 mM de vanadato de sódio, 0,1 % de 6-mercaptoetanol, 1 mg/ml de BSA. Uma unidade equivale à incorporação de 1 nmol de fosfato por minuto na proteína de mielina básica por minuto. Em um volume de reação final de 25 µl, c-raf (5 a 10 mU) é incubado com 25 mM de Tris pH 7,5, 0,02 mM de EGTA, 0,66 mg/ml de proteína básica de mielina, 10 mM de MgAcetato, [γ-³³P-ATP] (atividade específica de aprox 500 cpm/pmol, concentração como requerida) e concentrações apropriadas de inibidor ou diluente como controle. A reação é

iniciada pela adição de $Mg^{2+} + [\gamma\text{-}^{33}P\text{-ATP}]$. Depois da incubação por 40 minutos na temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μl de uma solução de ácido fosfórico a 3 %. 10 μl da reação são manchados sobre uma manta de filtração P30 e lavados 3 vezes por 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem para determinar a atividade de C-raf. A % de inibição da atividade de cinase de C-raf é calculada e plotada de modo a determinar a concentração de composto de teste requerida para inibir 50 % da atividade de cinase de C-raf (IC_{50}).

Seletividade:

Em uma forma de realização, o composto seletivamente inibe um RAF (por exemplo, B-RAF), em relação a pelo menos um outro RAF (por exemplo, A-RAF e/ou C-RAF).

Por exemplo, em uma forma de realização, a razão do valor de IC_{50} para B-RAF para o valor IC_{50} para o outro RAF (por exemplo, A-RAF e/ou C-RAF) é de pelo menos 10, mais preferivelmente pelo menos 100, o mais preferivelmente pelo menos 1000.

Uso em Métodos de Inibir a Proliferação Celular, Etc.

Os compostos (isto é, os compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos) aqui descritos, por exemplo, (a) regulam (por exemplo, inibem) a proliferação celular; (b) inibem a progressão do ciclo celular; (c) promovem a apoptose; ou (d) uma combinação de um ou mais destes.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de regular (por exemplo, inibir) a proliferação celular (por exemplo, proliferação de uma célula), inibir a progressão do ciclo celular, promover a apoptose ou uma combinação de um ou mais destes, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contactar células (ou a célula) com uma quantidade eficaz de um composto, como aqui descrito.

Em uma forma de realização, o método é um método de

regular (por exemplo, inibir) a proliferação celular (por exemplo, proliferação de uma célula), *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contactar células (ou a célula) com uma quantidade eficaz de um composto, como aqui descrito.

Em uma forma de realização, o método é realizado *in vitro*.

5 Em uma forma de realização, o método é realizado *in vivo*.

Em uma forma de realização, o composto é fornecido na forma de uma composição farmacologicamente aceitável.

Qualquer tipo de célula pode ser tratado, incluindo mas não limitado a, pulmonar, gastrointestinal (incluindo, por exemplo, intestinal, 10 colônico), mama (mamária), ovariana, prostática, fígado (hepática), rim (renal), bexiga, pâncreas, cérebro e pele.

Uma pessoa de habilidade comum na técnica é facilmente capaz de determinar se um composto candidato regula ou não (por exemplo, inibe) a proliferação celular, etc. Por exemplo, os ensaios que podem ser 15 convenientemente usados para avaliar a atividade oferecida por um composto particular são descritos nos exemplos abaixo.

Por exemplo, uma amostra de células (por exemplo, de um tumor) pode ser cultivada *in vitro* e um composto levado em contato com as ditas células e o efeito do composto nestas células observado. Como um 20 exemplo de “efeito,” a situação morfológica das células (por exemplo, vivas ou mortas, etc.) pode ser determinada. Onde o composto é descoberto exercer uma influência sobre as células, isto pode ser usado como um marcador de prognóstico ou diagnóstico da eficácia do composto em métodos de tratar um paciente que carrega células do mesmo tipo celular.

25 Uso em Métodos de Terapia

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto como aqui descrito para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

Uso na Fabricação de Medicamentos

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto, como aqui descrito, na fabricação de um medicamento para o uso em tratamento.

5 Em uma forma de realização, o medicamento compreende o composto.

Métodos de Tratamento

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um método de tratamento que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
10 composto como aqui descrito, preferivelmente na forma de composição farmacêutica.

Condições Tratadas - Condições Melhoradas pela Inibição de RAF

Em uma forma de realização (por exemplo, de uso em métodos
15 de terapia, de uso na fabricação de medicamentos, de métodos de tratamento), o tratamento é o tratamento de uma doença ou condição que são caracterizadas pela supra-regulagem e/ou ativação de RAF (por exemplo, B-RAF) e/ou é melhorada pela inibição de RAF (por exemplo, B-RAF).

Em uma forma de realização, o tratamento é tratamento de
20 câncer que é caracterizado pela supra-regulagem e/ou ativação de RAF (por exemplo, B-RAF) e/ou é melhorada pela inibição de RAF (por exemplo, B-RAF).

Condições Tratadas - Condições Melhoradas pela Inibição de RTKs

25 Em uma forma de realização (por exemplo, de uso em métodos de terapia, de uso na fabricação de medicamentos, de métodos de tratamento), o tratamento é tratamento de uma doença ou condição que são caracterizadas pela supra-regulagem e/ou ativação de uma tirosina cinase receptora (RTK) e/ou são melhoradas pela inibição de uma tirosina cinase receptora (RTK). Os

exemplos de RTKs incluem FGFR, Tie, VEGFR e/ou Eph, por exemplo, FGFR-1, FGFR2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 e/ou EphB2.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de câncer que é caracterizado pela supra-regulagem e/ou ativação de uma tirosina cinase receptora (RTK) e/ou é melhorado pela inibição de uma tirosina cinase receptora (RTK).

Condições Tratadas - Condições caracterizadas pela Angiogênese

Em uma forma de realização (por exemplo, de uso em métodos de terapia, de uso na fabricação de medicamentos, de métodos de tratamento), o tratamento é o tratamento de uma doença ou condição que são caracterizadas pela angiogênese inadequada, excessiva e/ou indesejável (como “agentes anti-angiogênicos”). Os exemplos de tais condições são debatidas acima.

Condições Tratadas - Condições Proliferativas e Câncer

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de condições proliferativas (como “agentes anti-proliferativos”), câncer (como “agentes anti-câncer”), etc.

O termo “agentes anti-proliferativo” como aqui usado, diz respeito a um composto que trata uma condição proliferativa (isto é, um composto que é útil no tratamento de uma condição proliferativa). Os termos “condição proliferativa,” “distúrbio proliferativo,” e “doença proliferativa,” são usadas aqui intercambiavelmente e diz respeito a uma proliferação celular não desejada ou não controlada de células excessivas ou anormais que é indesejada, tal como, o crescimento neoplástico ou hiperplástico.

O termo “agente anti-câncer” como aqui usado, diz respeito a um composto que trata um câncer (isto é, um composto que é útil no tratamento de um câncer). O efeito anti-câncer pode surgir através de um ou mais mecanismos, incluindo mas não limitados à regulagem da proliferação

celular, a inibição da progressão do ciclo celular, a inibição de angiogênicos (a formação de novos vasos sangüíneos), a inibição de metástase (a disseminação de um tumor a partir da sua origem), a inibição da invasão (a disseminação de células de tumor dentro das estruturas normais vizinhas) ou a promoção de apoptose (morte celular programada).

Uma pessoa de habilidade comum na técnica é prontamente capaz de determinar se um composto candidato trata ou não uma condição proliferativa ou trata câncer, para qualquer tipo de célula particular. Por exemplo, os ensaios que podem ser convenientemente usados para avaliar a atividade oferecida por um composto particular são descritos nos exemplos abaixo.

Observe que os composto ativos incluem tanto os compostos com atividade intrínseca (medicamentos) assim como os pró medicamentos de tais compostos, pró medicamentos estes que podem por si só exibir pouca ou nenhuma atividade intrínseca.

Em uma forma de realização (por exemplo, de uso em métodos de terapia, de uso na fabricação de medicamentos, de métodos de tratamento), o tratamento é o tratamento de uma condição proliferativa.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma condição proliferativa caracterizada pela proliferação celular benigna, pré-maligna ou maligna, incluindo mas não limitados a, neoplasmas, hiperplasias e tumores (por exemplo, histocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), canceres (ver abaixo), psoríase, doenças ósseas, distúrbios fibroproliferativas (por exemplo, de tecidos conectivos), fibrose pulmonar, aterosclerose, proliferação celular de músculo liso nos vasos sangüíneos, tais como estenose ou restenose a seguir da angioplastia.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de câncer.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de:

câncer pulmonar, câncer pulmonar de célula pequena, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer gastrointestinal, câncer estomacal, câncer intestinal, câncer colônico, câncer retal, câncer colorretal, câncer da tireóide, câncer mamário, câncer ovariano, câncer endometrial, câncer prostático, 5 câncer testicular, câncer hepático, câncer renal, carcinoma de célula renal, câncer da bexiga, câncer pancreático, câncer cerebral, glioma, sarcoma, osteossarcoma, câncer ósseo, câncer de pele, câncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma ou leucemia.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de:

10 um carcinoma, por exemplo um carcinoma da bexiga, mama, cólon (por exemplo, carcinomas colorretais tais como adenocarcinoma de cólon e adenoma de cólon), rim, epidérmico, fígado, pulmão (por exemplo, adenocarcinoma, câncer pulmonar de célula pequena e carcinomas pulmonares de célula não pequena), esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas 15 (por exemplo, carcinoma pancreático exócrino), estômago, cerviz, tireóide, próstata, pele (por exemplo, carcinoma de célula escamosa);

um tumor hematopoiético de linhagem linfóide, por exemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de célula pilosa ou 20 linfoma de Burkett;

um tumor hematopoiético de linhagem mielóide, por exemplo leucemias mielógenas agudas e crônicas, síndrome mielodisplástica ou leucemia promielocítica;

um tumor de origem mesenquimatosa, por exemplo 25 fibrossarcoma ou habdomiossarcoma; um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou schwvanoma;

melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteossarcoma; xenoderoma pigmentoso; queratocantoma; câncer folicular da tireóide; ou

sarcoma de Kaposi.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de câncer de tumor sólido.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de melanoma ou melanoma maligno.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de câncer colorretal.

Os compostos da presente invenção podem ser usados no tratamento dos cânceres aqui descritos, independente dos mecanismos aqui debatidos.

Condições Tratadas - Condições Proliferativas e Câncer Associados com RAF

Cânceres com, por exemplo, mutações ativadoras de ras, raf e EGFR ou supra expressão de ras, raf e EGFR incluindo qualquer uma de suas isoformas, podem ser particularmente sensíveis aos inibidores da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF). Os pacientes com mutantes ativadores de RAF (por exemplo, B-RAF) também podem encontrar tratamento com inibidores da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) particularmente benéficos. Os cânceres com outras anormalidades que levam a um sinal do caminho de raf-MEK-ERK supra regulado também podem ser particularmente sensíveis ao tratamento com inibidores da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF). Os exemplos de tais anormalidades incluem a ativação constitutiva de um receptor de fator de crescimento; a super expressão de um ou mais receptores de fator de crescimento; e a super expressão de um ou mais fatores de crescimento.

Em uma forma de realização (por exemplo, de uso em métodos de terapia, de uso na fabricação de medicamentos, de métodos de tratamento), o tratamento é o tratamento de uma condição proliferativa como descrita acima, por exemplo, câncer, que é caracterizado por:

- (a) ativação de mutantes de ras ou raf;
- (b) supra-regulagem de ras ou raf;
- (c) sinais do caminho de raf-MEK-ERK supra regulados;
- (d) supra regulagem de receptores de fator de crescimento, tais

5 como ERBB2 e EGFR.

Em uma forma de realização, a condição proliferativa é caracterizada pelas células que super expressam RAF (por exemplo, B-RAF) ou expressam ou supra expressam raf mutante (por exemplo, B-RAF). Em uma forma de realização, a condição proliferativa é caracterizada pelas

10 células que supra expressam raf (por exemplo, B-RAF). Em uma forma de realização, a condição proliferativa é caracterizada pelas células que expressam ou supra expressam RAF mutante (por exemplo, B-RAF). Em uma forma de realização, a condição proliferativa é caracterizada pelas células que supra expressam RAF (por exemplo, B-RAF) ou supra expressam RAF

15 mutante (por exemplo, B-RAF), quando comparadas com células normais correspondentes. Em uma forma de realização, a super expressão é por um fator de 1,5, 2, 3, 5, 10 ou 20.

Em uma forma de realização (por exemplo, de uso em métodos de terapia, de uso na fabricação de medicamentos, de métodos de tratamento),

20 o tratamento é o tratamento de uma condição associada com uma forma mutada de RAF (por exemplo, B-RAF), tal como, por exemplo, as mutações descritas em Wan, P., *et al.*, 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867 e Stratton *et al.*, 2003, publicada na publicação do pedido de patente internacional número WO 03/056036.

25 Condições Tratadas - Inflamação etc.

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de condições associadas com inflamação (como “agentes anti-inflamação”), etc.

A função das células inflamatórias é controlada por muitos fatores os efeitos dos quais são mediados pelos caminhos da transdução de

sinal diferentes. Embora algumas funções pró inflamatórias chave sejam mediadas pela p38 Map cinase (por exemplo, liberação de TNF), outras são mediadas por outros caminhos. O caminho de raf-MEK-ERK, em particular, é um sinal ativador e proliferativo importante em muitas células inflamatórias.

- 5 Os linfócitos B e T, em particular, requerem a ativação do caminho raf-MEK-ERK para a expansão clonal e geração de populações efectoras (ver, por exemplo, Cantrell, D. A., 2003, Immunol Rev., Vol. 192, pp. 122-130; Genot, E. e Cantrell, D. A., 2000, Curr. Opin. Immunol., Vol. 12(3), pp. 289-294).

- Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de:
- 10 doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa, artrite traumática, artrite da rubéola, artrite psoriática e outras condições artríticas; doença de Alzheimer; síndrome do choque tóxico; a reação inflamatória induzida pela endotoxina ou doença do intestino inflamatório; tuberculose; aterosclerose; degeneração muscular;
- 15 síndrome de Reiter; gota; sinovite aguda; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram negativa; síndrome da angústia respiratória do adulto; malária cerebral; doença inflamatória pulmonar crônica; silicose; sarcoidose pulmonar; doenças de reabsorção óssea; lesão por reperfusão; reação do enxerto versus hospedeiro; rejeições de aloenxerto; febre e mialgias
- 20 devidas à infecção, tais como influenza, caquexia, em particular caquexia secundária à infecção ou malignidade, caquexia secundária à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS); AIDS; ARC (complexo relacionado com a AIDS); formação de quelóide; formação de tecido cicatricial; doença de Crohn; colite ulcerativa; pirese; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD);
- 25 síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS); asma; fibrose pulmonar; pneumonia bacteriana.

Em uma forma de realização preferida, o tratamento é o tratamento de: condições artríticas, incluindo artrite reumatóide e espondilite reumatóide; doença do intestino inflamatório, incluindo a doença de Crohn e a

colite ulcerativa; e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

Em uma forma de realização preferida, o tratamento é o tratamento de: um distúrbio inflamatório caracterizado pela proliferação de célula T (ativação e crescimento de célula T), por exemplo, rejeição de enxerto de tecido, choque de endotoxina e nefrite glomerular.

Triagens

Antes do tratamento, um paciente pode ser triado para determinar se uma doença ou condição da qual o paciente está ou pode estar sofrendo é uma que pode ser suscetível ao tratamento com um composto que inibe a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF) ou tem atividade contra um RTK (por exemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2).

Por exemplo, uma amostra biológica tirada de um paciente pode ser analisada para determinar se uma condição ou doença, tais como câncer, da qual o paciente está ou pode estar sofrendo é uma que é caracterizada pela expressão ou ativação elevadas de RAF (por exemplo, B-RAF) ou um RTK (por exemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2) ou é o resultado de uma mutação ativadora. Assim, o paciente pode ser submetido a um teste de diagnóstico para detectar um marcador característico da supra-expressão ou ativação de RAF (por exemplo, B-RAF) ou um RTK (por exemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2) ou uma mutação deste.

Como aqui usado, o termo “marcador” inclui marcadores genéticos (incluindo, por exemplo, a medição de composição de DNA para identificar mutações de raf, ras, MEK, ERK ou um fator de crescimento tal como ERBB2 ou EGFR) e marcadores que são característicos da supra regulação de raf, ras, MEK, ERK, receptores de fatores de crescimento tais como ERBB2 ou EGFR incluindo atividade de enzima, níveis de enzima, estado de enzima (por exemplo fosforilado ou não) e níveis de mRNA das proteínas anteriormente mencionadas. Os métodos para a identificação e

análise de mutações é bem conhecida. Ver, por exemplo, Anticancer Research, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; Clin. Chem., 2002, Vol. 48, p. 428; Cancer Research, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957.

5 O termo “marcador” inclui ainda marcadores genéticos incluindo, por exemplo, a medição de composição de DNA para identificar mutações de RTKs, por exemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2 e EphB2. O termo “marcador” também inclui marcadores que são característicos da supra-regulagem de RTKs, incluindo atividade enzimática, níveis enzimáticos, estado enzimático (por exemplo, fosforilado ou não) e
10 níveis de mRNA das proteínas anteriormente mencionadas.

A supra regulagem inclui a expressão ou supra expressão elevadas, incluindo a amplificação de gene (isto é, cópias de gene múltiplas), expressão aumentada por um efeito transcricional, hiperatividade e ativação, incluindo ativação pelas mutações.

15 Outros tumores que têm um sinal do caminho de raf-MEK-ERK supra regulado também podem ser particularmente sensíveis aos inibidores da atividade de RAF (por exemplo, B-RAF). Vários ensaios existem que podem identificar tumores que exibem supra regulagem no caminho de raf-MEK-ERK, incluindo o ensaio de MEK1/2 (MAPK Cinase)
20 comercialmente disponível da Chemicon International. A super regulagem pode resultar da super expressão ou ativação de receptores de fator de crescimento tais como ERBB2 e EGFR ou proteínas ras ou raf mutantes.

Os métodos típicos para triar quanto a expressão excessiva, supra regulagem ou mutantes incluem, mas não são limitados aos métodos
25 padrão tais como a reação da cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) ou hibridização *in situ*.

Na triagem pela RT-PCR, o nível de mRNA para as proteínas anteriormente mencionadas no tumor é avaliado criando-se uma cópia do cDNA do mRNA seguido pela amplificação do cDNA pela PCR. Os métodos

de amplificação pela PCR, a seleção de iniciadores e as condições para a amplificação, são conhecidos por uma pessoa de habilidade na técnica. as manipulações de ácido nucléico e PCR são realizadas pelos métodos padrão, como descrito, por exemplo, em Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M. A. *et al.*, eds., PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, 1990 (Academic Press). As reações e manipulações que envolvem as técnicas de ácido nucléico também são descritas em Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3^a edição, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press).

5 Alternativamente, um kit comercialmente disponível para a RT-PCR (por exemplo, Roche Molecular Biochemicals) pode ser usado ou a metodologia como apresentada nas Patentes dos Estados Unidos 4.666.828, 4.683.202, 4.801.531, 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864 e 6.218.529.

Um exemplo de uma técnica de hibridização *in situ* pode ser a

15 hibridização *in situ* pela fluorescência (FISH) (ver, por exemplo, Angerer, 1987, Met. Enzymol., Vol. 152, p. 649). No geral, a hibridização *in situ* compreende as seguintes etapas principais: (1) fixação do tecido a ser analisado; (2) tratamento de pré hibridização da amostra para aumentar a acessibilidade do ácido nucléico alvo e reduzir a ligação não específica; (3)

20 hibridização da mistura de ácidos nucléicos ao ácido nucléico na estrutura ou tecido biológicos; (4) lavagens pós hibridização para remover os fragmentos de ácido nucléico não ligados na hibridização e (5) detecção dos fragmentos de ácido nucléico hibridizados. As sondas usadas em tais aplicações são tipicamente rotuladas, por exemplo, com radioisótopos ou repórteres

25 fluorescentes. As sondas preferidas são suficientemente longas, por exemplo, de cerca de 50, 100 ou 200 nucleotídeos a cerca de 1000 ou mais nucleotídeos, de modo a permitir a hibridização específica com o(s) ácido(s) nucléico(s) alvo sob condições severas. Os métodos padrão para realizar FISH são descritos, por exemplo, em Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Current Protocols

in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., “Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview,” em: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2^a ed. (Series: Methods in Molecular Medicine), Março de 2004, pp. 77-88 (ISBN: 1-59259-760-2).

5 Alternativamente, os produtos de proteína expressados a partir dos mRNAs podem ser ensaiados pela imunoistoquímica de seções de tumor, imunoensaio de fase sólida com placas microtituladoras, Western blotting, SDS bidimensional-eletroforese em gel de poliacrilamida, ELISA e outros métodos conhecidos na técnica para a detecção de proteínas específicas. Os
10 métodos de detecção podem incluir o uso de anticorpos específicos de sítio, tais como, fosfo raf, fosfo ERK, fosfo MEK ou fosfotirosina. Além das biópsias de tumor, outras amostras que podem ser utilizadas incluem fluido pleural, fluido peritoneal, urina, biópsias de fezes, catarro, sangue (isolação e enriquecimento de células de tumor espalhadas).

15 Além disso, as formas mutantes de raf, EGFR ou ras podem ser identificadas pelo seqüenciamento direto, por exemplo, de biópsias de tumor usando PCR e métodos para seqüenciar produtos da PCR diretamente, por exemplo, usando métodos como aqui descritos. Estas e outras técnicas bem conhecidas para a detecção da expressão excessiva, ativação ou
20 mutações podem ser usadas.

Também, os níveis anormais de proteínas tais como raf, ras e EGFR podem ser medidos usando ensaios de enzima padrão, por exemplo para raf aqueles ensaios aqui descritos.

25 Os métodos alternativos para a medição da expressão excessiva ou ativação de FGFR, Tie, VEGFR ou Eph cinases, em particular VEGFR incluindo as suas isoformas, incluem a medição da densidade de microvaso. Isto pode ser medido, por exemplo, usando métodos descritos por Orre e Rogers, 1999, Int. J. Cancer, Vol. 84(2), pp. 101-108. Os métodos de ensaio também incluem o uso de marcadores; por exemplo, no caso de

VEGFR, os marcadores incluem CD31, CD34 e CD105 (Mineo *et al.*, 2004, *J. Clin. Pathol.*, Vol. 57(6), pp. 591-597).

Tratamento

O termo “tratamento,” como aqui usado no contexto de tratar
5 uma condição, pertence no geral ao tratamento e terapia, seja de um ser humano ou um animal (por exemplo, em aplicações veterinárias), em que algum efeito terapêutico desejado é obtido, por exemplo, a inibição do progresso da condição e inclui uma redução na taxa de progresso, uma parada na taxa de progresso, alívio de sintomas da condição, melhora da condição e
10 cura da condição. Tratamento como uma medida profilática (isto é, profilaxia) também é incluído. Por exemplo, o uso com pacientes que ainda não desenvolveram a condição, mas que estão em risco de desenvolver a condição, é abrangido pelo termo “tratamento.”

Por exemplo, tratamento inclui a profilaxia de câncer, redução
15 da incidência de câncer, alívio dos sintomas de câncer, etc.

O termo “quantidade terapeuticamente eficaz,” como aqui usado, diz respeito àquela quantidade de um composto ativo ou um material, composição ou forma de dosagem que compreende um composto ativo, que é eficaz para produzir algum efeito terapêutico desejado, comensurado com
20 uma razão benefício/risco razoável, quando administrada de acordo com um regime de tratamento desejado.

Terapias de Combinação

O termo “tratamento” inclui tratamentos e terapias de combinação, em que dois ou mais tratamentos ou terapias são combinadas,
25 por exemplo, seqüencial ou simultaneamente. Por exemplo, os compostos aqui descritos também podem ser usados em terapias de combinação, por exemplo, em conjunção com outros agentes, por exemplo, agentes citotóxicos, agentes anti-câncer, etc. Os exemplos de tratamentos e terapias incluem, mas não são limitados a, quimioterapia (a administração de agentes

ativos, incluindo, por exemplo, medicamentos, anticorpos (por exemplo, como na imunoterapia), pró medicamentos (por exemplo, como na terapia fotodinâmica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirurgia; terapia de radiação; terapia fotodinâmica; terapia de gene; e dietas controladas.

5 Por exemplo, pode ser benéfico combinar o tratamento com um composto como aqui descrito com um ou mais outros (por exemplo, 1, 2, 3, 4) agentes ou terapias que regulam o crescimento ou sobrevivência ou diferenciação de célula por intermédio de um mecanismo diferente, tratando assim vários traços característicos do desenvolvimento do câncer. Os
10 exemplos de tais combinações são apresentadas abaixo.

 Em uma forma de realização, os compostos (isto é, os compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos) aqui descritos são combinados com um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapêuticos adicionais, como descrito abaixo.

15 Um aspecto da presente invenção diz respeito a um composto como aqui descrito, em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, como descrito abaixo.

 Os exemplos de agentes terapêuticos adicionais que podem ser administrados juntos (seja concorrentemente ou em intervalos de tempo
20 diferentes) com os compostos aqui descritos incluem:

- (a) inibidores da topoisomerase I;
- (b) antimetabólitos;
- (c) agentes alvejadores da tubulina;
- (d) Ligador de DNA e inibidores da topoisomerase II;
- 25 (e) agentes alquiladores;
- (f) anticorpos monoclonais;
- (g) anti-hormônios;
- (h) inibidores da transdução de sinal;
- (i) inibidores de proteassoma;

(j) DNA metil transferases;

(k) citocinas e retinóides.

5 A combinação particular pode estar no discernimento do médico que pode selecionar dosagens usando o seu conhecimento geral comum e regimes de dosagem conhecidos por técnico habilitado.

Os agentes (isto é, o composto aqui descrito, mais um ou mais outros agentes) podem ser administrados simultânea ou seqüencialmente e podem ser administrados em programas de dose individualmente variáveis e por intermédio de vias diferentes. Por exemplo, quando administrados
10 seqüencialmente, os agentes podem ser administrados em intervalos intimamente espaçados (por exemplo, em um período de 5 a 10 minutos) ou em intervalos mais longos (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou mais horas separadas ou períodos ainda mais longos separadamente onde requerido), o regime de dosagem precisa sendo comensurado com as propriedades do(s) agente(s)
15 terapêutico(s).

Os agentes (isto é, o composto aqui descrito, mais um ou mais outros agentes) podem ser formulados juntos em uma única forma de dosagem ou alternativamente, os agentes individuais podem ser formulados separadamente e apresentados juntos na forma de um kit, opcionalmente com
20 instruções para o seu uso, como descrito abaixo.

Outros Usos

Os compostos aqui descritos também podem ser usados como aditivos de cultura de célula para inibir a proliferação celular, etc.

Os compostos aqui descritos também podem ser usados como
25 parte de um ensaio *in vitro*, por exemplo, de modo a determinar se um hospedeiro candidato é provável de beneficiar-se do tratamento com o composto em questão.

Os compostos aqui descritos também podem ser usados como um padrão, por exemplo, em um ensaio, de modo a identificar outros

compostos ativos, outros agentes anti-proliferativos, outros agentes anti-câncer, etc.

Kits

Um aspecto da invenção diz respeito a um kit que compreende

- 5 (a) um composto ativo como aqui descrito ou uma composição (por exemplo, composição farmacêutica) que compreende um composto ativo como aqui descrito, por exemplo, preferivelmente fornecido em um recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e (b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas de como administrar o composto ou composição ativos.

- 10 As instruções escritas também podem incluir uma lista de indicações para as quais o ingrediente ativo é um tratamento adequado.

Vias de Administração

- O composto ativo ou composição farmacêutica que compreende o composto ativo podem ser administrados a um paciente por
15 qualquer via conveniente de administração, seja sistêmica/periférica ou topicamente (isto é, no local de ação desejado).

- As vias de administração incluem, mas não são limitadas a, oral (por exemplo, pela ingestão); bucal; sublingual; transdérmica (incluindo, por exemplo, por uma atadura, emplastro, etc.); transmucósica (incluindo, por
20 exemplo, por uma atadura, emplastro, etc.); intranasal (por exemplo, pela pulverização nasal); ocular (por exemplo, pelas gotas oculares); pulmonar (por exemplo, pela terapia de inalação ou insuflação usando, por exemplo, por intermédio de um aerossol, por exemplo, através da boca ou nariz); retal (por exemplo, por supositório ou enema); vaginal (por exemplo, por pessário);
25 parenteral, por exemplo, pela injeção, incluindo a subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intra-articular, subaracnóide e intraesternal; pelo implante de um depósito ou reservatório, por exemplo, subcutânea ou

intramuscularmente.

O Indivíduo/Paciente

O indivíduo/paciente pode ser um cordato, um vertebrado, um mamífero, um mamífero placentário, um marsupial (por exemplo, canguru, fascólomo), um monotrêmato (por exemplo, ornitorrinco bico de pato), um roedor (por exemplo, um porquinho da Índia, um hamster, um rato, um camundongo), murino (por exemplo, um camundongo), um lagomorfo (por exemplo, um coelho), aviário (por exemplo, um pássaro), canino (por exemplo, um cão), felino (por exemplo, um gato), eqüino (por exemplo, um cavalo), porcino (por exemplo, um porco), ovino (por exemplo, uma ovelha), bovino (por exemplo, uma vaca), um primata, símio (por exemplo, um macaco ou bugio), um macaco (por exemplo, sagüi, babuíno), um símio (por exemplo, gorila, chimpanzé, orangotango, gibão) ou um ser humano.

Além disso, o indivíduo/paciente pode estar em qualquer uma de suas formas de desenvolvimento, por exemplo, um feto.

Em uma forma de realização preferida, o indivíduo/paciente é um ser humano.

Formulações

Embora seja possível para o composto ativo ser administrado sozinho, é preferível apresentá-lo como uma formulação farmacêutica (por exemplo, composição, preparação, medicamento) que compreende pelo menos um composto ativo, como definido acima, juntos com um ou mais outros ingredientes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, incluindo, mas não limitados a, carregadores, diluentes, excipientes, adjuvantes, enchedores, tampões, conservantes, antioxidantes, lubrificantes, estabilizadores, solubilizadores, tensoativos (por exemplo, agentes umectantes), agentes de mascaramento, agentes corantes, agentes aromatizantes e agentes adoçantes farmaceuticamente aceitáveis. A formulação pode compreender ainda outros agentes ativos, por exemplo,

outros agentes terapêuticos ou profiláticos.

Assim, a presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas, como definidas acima e métodos de fabricar composição farmacêutica que compreende misturar pelo menos um composto ativo, como
5 definido acima, juntos com um ou mais outros ingredientes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, carregadores, diluentes, excipientes, etc. Se formulados como unidades separadas (por exemplo, tabletes, etc.), cada unidade contém uma quantidade pré determinada (dosagem) do composto ativo.

10 O termo “farmaceuticamente aceitáveis” como aqui usado diz respeito a compostos, ingredientes, materiais, composições, formas de dosagem, etc., que, dentro do escopo do julgamento médico criterioso, são adequados para o uso em contato com os tecidos do paciente em questão (por exemplo, o ser humano) sem toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro
15 problema ou complicação excessivos, comensurados com uma razão benefício/risco razoável. Cada carregador, diluente, excipiente, etc. também devem ser “aceitáveis” no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação.

Os carregadores, diluentes, excipientes, etc. adequados pode
20 ser encontrados nos textos farmacêuticos padrão, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; e Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2^a edição, 1994.

As formulações podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Tais métodos incluem a etapa de
25 levar em associação o composto ativo com um carregador que constitua um ou mais ingredientes auxiliares. No geral, as formulações são preparadas levando-se uniforme e intimamente em associação o composto ativo com carregadores (por exemplo, carregadores líquidos, carregadores sólidos finamente divididos, etc.) e depois dando forma ao produto, se necessário.

A formulação pode ser preparada para fornecer a liberação rápida ou lenta; liberação imediata, retardada, com tempo determinado ou prolongada; ou uma combinação destas.

5 As formulações adequadamente podem estar na forma de líquidos, soluções (por exemplo, aquosas, não aquosas), suspensões (por exemplo, aquosas, não aquosas), emulsões (por exemplo, óleo em água, água em óleo), elixires, xaropes, eletuários, enxágües bucais, balas confeitadas, tabletetes (incluindo, por exemplo, tabletetes revestidos), grânulos, pós, comprimidos, pastilhas, cápsulas (incluindo, por exemplo, cápsulas de 10 gelatina duras e moles), selos, pílulas, ampolas, bolos, supositórios, pessários, tinturas, géis, pastas, ungüentos, cremes, loções, óleos, espumas, pulverizações, névoas ou aerossóis.

As formulações podem ser adequadamente fornecidas como uma atadura, emplastro adesivo, bandagem, curativo ou semelhante que é 15 impregnado com um ou mais compostos ativos e opcionalmente um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, por exemplo, realçadores de penetração, permeação e absorção. As formulações também podem ser adequadamente fornecidas na forma de um depósito ou reservatório.

20 O composto ativo pode ser dissolvido em, colocado em suspensão em ou misturado com um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis. O composto ativo pode estar presente em um lipossoma ou outro microparticulado que é planejado para alvejar o composto ativo, por exemplo, aos componentes do sangue ou um ou mais órgãos.

25 As formulações adequadas para a administração oral (por exemplo, pela ingestão) incluem líquidos, soluções (por exemplo, aquosas, não aquosas), suspensões (por exemplo, aquosas, não aquosas), emulsões (por exemplo, óleo em água, água em óleo), elixires, xaropes, eletuários, tabletetes, grânulos, pós, cápsulas, selos, pílulas, ampolas, bolos.

As formulações adequadas para a administração bucal incluem lavagens bucais, comprimidos, pastilhas, assim como ataduras, emplastos adesivos, depósitos e reservatórios. Os comprimidos tipicamente compreendem o composto ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto. As pastilhas tipicamente compreendem o composto ativo em uma matriz inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia. Os enxágües bucais tipicamente compreendem o composto ativo em um carregador líquido adequado.

As formulações adequadas para a administração sublingual incluem tabletes, comprimidos, pastilhas, cápsulas e pílulas.

As formulações adequadas para a administração transmucósica oral incluem líquidos, soluções (por exemplo, aquosas, não aquosas), suspensões (por exemplo, aquosas, não aquosas), emulsões (por exemplo, óleo em água, água em óleo), enxágües bucais, comprimidos, pastilhas, assim como ataduras, emplastos adesivos, depósitos e reservatórios.

As formulações adequadas para a administração transmucósica não oral incluem líquidos, soluções (por exemplo, aquosas, não aquosas), suspensões (por exemplo, aquosas, não aquosas), emulsões (por exemplo, óleo em água, água em óleo), supositórios, pessários, géis, pastas, ungüentos, cremes, loções, óleos, assim como ataduras, emplastro adesivos, depósitos e reservatórios.

As formulações adequadas para a administração transdérmica incluem géis, pastas, ungüentos, cremes, loções e óleos, assim como ataduras, emplastro adesivos, bandagens, curativos, depósitos e reservatórios.

Os tabletes podem ser fabricados por meios convencionais, por exemplo, compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes auxiliares. Os tabletes comprimidos podem ser preparados pela compressão em uma máquina adequada do composto ativo em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um ou

mais aglutinantes (por exemplo, povidona, gelatina, acácia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulose); enchedores ou diluentes (por exemplo, lactose, celulose microcristalina, hidrogeno fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, sílica);

5 desintegrantes (por exemplo, glicolato amido de sódio, povidona reticulada, carboximetil celulose sódico reticulado); agentes ativos na superfície ou de dispersão ou umectação (por exemplo, lauril sulfato de sódio); conservantes (por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila, p-hidroxibenzoato de propila, ácido sórbico); aromatizantes, agentes realçantes de sabor e adoçantes.

10 Tabletes moldados podem ser fabricados moldando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os tabletes opcionalmente podem ser revestidos ou marcados e podem ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do composto ativo neles usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em

15 proporções variáveis para fornecer o perfil de liberação desejado. Os tabletes podem ser opcionalmente fornecidos com um revestimento, por exemplo, para afetar a liberação, por exemplo um revestimento entérico, para fornecer a liberação em partes do intestino outras que não o estômago.

Os ungüentos são tipicamente preparados a partir do composto

20 ativo e uma base de ungüento parafínica ou uma miscível em água.

Os cremes são tipicamente preparados a partir do composto ativo e uma base cremosa de óleo em água. Se desejado, as fases aquosas da base cremosa podem incluir, por exemplo, pelo menos cerca de 30 % p/p de um álcool poliídrico, isto é, um álcool tendo dois ou mais grupos hidroxila

25 tais como propileno glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol e misturas destes. As formulações tópicas desejavelmente podem incluir um composto que realce a absorção ou penetração do composto ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Os exemplos de tais realçadores de penetração dérmica incluem sulfóxido de dimetila e análogos relacionados.

As emulsões são tipicamente preparadas a partir do composto ativo e uma fase oleosa, que opcionalmente pode compreender meramente um emulsificador (de outro modo conhecido como um emulgente) ou pode compreender uma mistura de pelo menos um emulsificador com uma gordura ou um óleo ou tanto com uma gordura quanto com um óleo. Preferivelmente, um emulsificador hidrofílico é incluído junto com um emulsificador lipofílico que atua como um estabilizador. Também é preferido incluir tanto um óleo quanto uma gordura. Juntos, o(s) emulsificador(es) com ou sem estabilizador(es) compõem a chamada cera emulsificadora e a cera junto com o óleo e/ou gordura compõem a chamada base de unguento emulsificadora que forma a fase dispersa em óleo dispersa das formulações cremosas.

Os emulgentes e estabilizadores de emulsão adequados incluem Tween 60, Span 80, álcool cetostearílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila e lauril sulfato de sódio. A escolha de óleos e gorduras adequados para a formulação está fundamentada na obtenção das propriedades cosméticas desejadas, visto que a solubilidade do composto ativo na maioria dos óleos prováveis de serem usados nas formulações de emulsão farmacêuticas pode ser muito baixa. Assim o creme deve ser preferivelmente um produto não gorduroso, que não manche e lavável com consistência adequada para evitar vazamento de tubos ou outros recipientes. Os ésteres de alquila de cadeia reta ou ramificada, mono- ou dibásicos tais como di-isoadipato, estearato de isocetila, diéster de propileno glicol de ácidos graxos de coco, miristato de isopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, estearato de butila, palmitato de 2-etilexila ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecida como Crodamol CAP podem ser usados, os três últimos sendo ésteres preferidos. Estes podem ser usados sozinhos ou em combinação dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídeos de ponto de fusão alto tais como parafina mole branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais podem ser usados.

As formulações adequadas para a administração intranasal, onde o carregador é um líquido, incluem, por exemplo, pulverização nasal, gotas nasais ou pela administração de aerossol pelo nebulizador, incluem soluções aquosas ou oleosas do composto ativo.

5 As formulações adequadas para a administração intranasal, onde o carregador é um sólido, incluem, por exemplo, aquelas apresentadas como um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de cerca de 20 a cerca de 500 microns que é administrado na maneira em que a aspiração é tomada é tomada, isto é, pela inalação rápida através da passagem
10 nasal de um recipiente do pó mantido próximo ao nariz.

 As formulações adequadas para a administração pulmonar (por exemplo, pela terapia de inalação ou insuflação) incluem aqueles apresentados como uma pulverização de aerossol de uma embalagem pressurizada, com o uso de um propelente adequado, tal como dicloro-
15 difluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outros gases adequados.

 As formulações adequadas para a administração ocular incluem gotas oculares em que o composto ativo é dissolvido ou colocado em suspensão em um carregador adequado, especialmente um solvente aquoso
20 para o composto ativo.

 As formulações adequadas para a administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada que compreende, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, por exemplo, manteiga de cacau ou um
25 salicilato; ou como uma solução ou suspensão para o tratamento por enema.

 As formulações adequadas para a administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de pulverização contendo além do composto ativo, carregadores tais como são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

As formulações adequadas para a administração parenteral (por exemplo, pela injeção), incluem líquidos aquosos ou não aquosos, isotônicos, isentos de pirogênio, estéreis (por exemplo, soluções, suspensões), em que o composto ativo é dissolvido, colocado em suspensão ou de outro modo fornecido (por exemplo, em um lipossoma ou outro microparticulado). Tais líquidos podem além disso conter outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como antioxidantes, tampões, conservantes, estabilizantes, bacteriostatos, agentes de suspensão, agentes espessantes e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue (ou outro fluido corporal relevante) do receptor pretendido. Os exemplos de excipientes incluem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais e outros. Os exemplos de carregadores isotônicos adequados para o uso em tais formulações incluem Injeção de Cloreto de Sódio, Solução de Aneler ou Injeção de Aneler Lactatada. Tipicamente, a concentração do composto ativo no líquido é de cerca de 1 ng/ml a cerca de 10 µg/ml, por exemplo de cerca de 10 ng/ml a cerca de 1 µg/ml. As formulações podem ser apresentadas em recipientes selados de dose unitária ou dose múltipla, por exemplo, ampolas e frascos e podem ser armazenadas em uma condição secada por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do carregador líquido estéril, por exemplo água para injeções, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e tabletes estéreis.

Dosagem

Será avaliado por uma pessoa de habilidade na técnica que as dosagens apropriadas dos compostos e composições ativos que compreendem os compostos ativos, podem variar de paciente para paciente. Determinar a dosagem ótima no geral envolverá o equilíbrio do nível de benefício terapêutico contra qualquer risco ou efeitos colaterais nocivos. O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo, mas

não limitados à atividade do composto particular, da via de administração, do tempo de administração, da taxa de excreção do composto, da duração do tratamento, outros medicamentos, compostos e/ou materiais usados em combinação, da severidade da condição e da espécie, sexo, idade, peso, condição, saúde geral e história médica anterior do paciente. A quantidade de composto e a via de administração por fim estarão no discernimento do médico, veterinário ou clínico, embora no geral a dosagem será selecionada para se obter concentrações locais no sítio de ação que alcance os efeitos colaterais desejados sem causar substancialmente efeitos colaterais nocivos ou deletérios.

A administração pode ser efetuada em uma dose, contínua ou intermitentemente (por exemplo, em doses divididas em intervalos apropriados) por todo o curso de tratamento. Os métodos de determinar os meios e dosagem mais eficazes de administração são bem conhecidos por aqueles de habilidade na técnica e variará com a formulação usada para a terapia, o propósito da terapia, a(s) célula(s) alvo(s) que é/são tratada(s) e o paciente que é tratado. Administrações únicas ou múltiplas podem ser realizadas com o nível e padrão de dose que são selecionados pelo médico, veterinário ou clínico encarregados do tratamento.

No geral, uma dose adequada do composto ativo está na faixa de cerca de 100 µg a cerca de 250 mg (mais tipicamente de cerca de 100 µg a cerca de 25 mg) por quilograma de peso corporal do paciente por dia. Onde o composto ativo é um sal, um éster, uma amida, um pró medicamento ou semelhante, a quantidade administrada é calculada com base no composto precursor e assim o peso real a ser usado é proporcionalmente aumentado.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são fornecidos unicamente para ilustrar a presente invenção e não são intencionados a limitar o escopo da invenção, como aqui descrita.

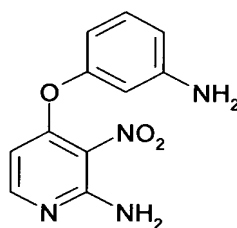
Síntese Química

Todos os materiais de partida, reagentes e solventes para as reações foram de grau reagente e usados como adquiridos. Os solventes de cromatografia foram de grau HPLC e foram usados sem outra purificação. As reações foram monitoradas pela análise de cromatografia de camada fina (TLC) usando placas de camada fina de gel de sílica Merck 60 F-254. A cromatografia de coluna cintilante foi realizada em gel de sílica Merck 60 (0,015 a 0,040 mm) ou em colunas de gel de sílica Isolute Flash Si e Si II descartáveis. A TLC preparativa foi realizada em placas de TLC Macherey-Nagel [809 023] pré-revestidas SIL G-25 UV254 ou placas de TLC preparativas Analtech [2015] pré-revestidas, 2000 µm com UV254. As análises de LCMS foram realizadas em um sistema de HPLC Micromass LCT/Water's Alliance 2795 com uma coluna Discovery 5 µm, C18, 50 mm x 4,6 mm d.i. da Supelco a uma temperatura de 22° C usando os seguintes sistemas de solvente: Solvente A: Metanol; Solvente B: 0,1 % de ácido fórmico em água a uma razão de fluxo de 1 ml/min. Gradiente começando com 10 % de A/90 % de B de 0 a 0,5 minuto depois 10 % de A/90 % de B a 90 % de A/10 % de B de 0,5 minutos a 6,5 minutos e continuando a 90 % de A/10 % de B até 10 minutos. De 10 a 10,5 minutos o gradiente retrocedeu de volta a 10 % de A/90 % onde as concentrações permaneceram até 12 minutos. A detecção com UV foi a 254 nm e a ionização foi pela eletropulverização de íon positiva ou negativa. A faixa de varredura de peso molecular é de 50 a 1000. As amostras foram fornecidas como 1 mg/ml em DMSO ou metanol com 3 µl injetados em enchimento de alça parcial. Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-d₆ em um espectrômetro Bruker DPX 250 MHz ou um Bruker Advance 500 MHz.

(I) Ligação de 2-Amino-3-nitro-4-cloropiridina com Fenolatos

Síntese 1

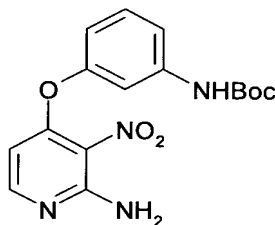
4-(3-aminofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



Método A. 3-Hidroxianilina (2,07 g, 19,0 mmol) foi dissolvida em DMF seco (65 ml) e a solução foi desgaseificada pelo borbulhamento de argônio por 10 minutos. Terc-butoxido de potássio (2,13 g, 19,0 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada por 1 hora na temperatura ambiente. 4-Cloro-3-nitropiridin-2-amina (3,0 g, 17,3 mmol) foi adicionada como um sólido em uma porção e a mistura de reação foi subsequente aquecida a 80° C por 20 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e resíduo oleoso marrom foi absorvido em HCl 1 M (aq) (50 ml). Esta camada foi lavada com EtOAc (3 x 50 ml) e subsequente basificada ao pH 10 com NaOH 1 M (aq). O precipitado marrom foi coletado, lavado com H₂O (3 x 25 ml) e secado a vácuo, para produzir 4-(3-aminofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina (3,50 g, 80 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,39 (s, 2H, NH₂), 6,02 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 6,23 - 6,30 (m, 2H, H_{arom,Ph'}), 6,47 (d, 1H, H_{arom,Ph'}, J = 8,0 Hz), 7,04 - 7,24 (m, 3H, NH₂ + H_{arom,Ph'}), 7,48 (m, 2H, H_{arom}), 7,98 (d, 1H, H_{Py,5}); LC-MS (m/z): 247 (M + H, 100).

Síntese 2

4-(3-N-(terc-Butoxicarbonil)aminofenóxi)-3-nitro-2-amino-piridina

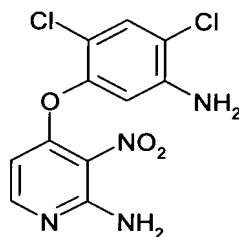


O Método A foi usado com 3-N-BOC-amino-fenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo vítreo (1,9 g, 96 %). ¹H-RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 5,36 (s, 2H, NH₂), 6,00 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7), 6,77 (d, 1H, H_{arom4} ou 6 J = 6,9), 7,32 - 7,36 (m, 2H,

H_{arom}), 8,01 (d, 1H, H_{Py_r}), 9,56 (s, 1H, NH); MS-LC, R_t = 7,10 min, (C₁₆H₁₈N₄O₅), m/z: 346,1 [M⁺ + 1], 100.

Síntese 3

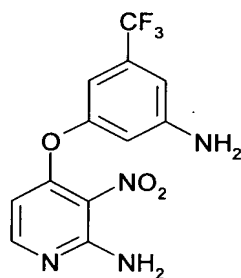
4-(5-Amino-2,4-diclorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



5 O Método A foi usado com 2,4-dicloro-5-hidroxianilina para produzir o composto do título como um pó amarelo (1,186 g, 67 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,81 (s, 2H, NH_{2,pH}), 5,95 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,67 (s, 1H, H_{pH,11}), 7,22 (s, 2H, NH_{2,Py}), 7,49 (s, 1H, NH_{pH,8}), 7,99 (d, 1H, H_{2,Py6}, J = 2,5 Hz), ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 99,8 (C-4); 107,7 (C-11); 110,5 (C-2); 114,6 (C-7); 121,1 (C-9); 129,9 (C-8); 145,5 (C-10); 147,8 (C-6); 153,3 (C-5); 153,7 (C-1); 157,7 (C-3). LC-MS (m/z): 314 (M + H, 100).

Síntese 4

4-(3-Amino-5-(trifluorometil)fenóxi)-3-nitropiridin-2-amina

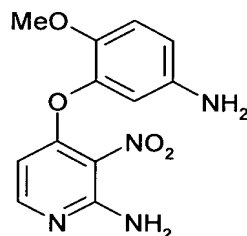


15 O Método A foi usado com 3-amino-5-(trifluorometil)fenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo (544 mg, 56 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,93 (s, 2H, NH_{2, pH}), 6,11 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,53 (s, 1H, H_{arom}), 6,56 (s, 1H, H_{arom}), 6,77 (s, 1H, H_{arom}), 7,23 (s, 2H, NH_{2,Py}), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 101,3 (C-4); 102,7 (C-11); 106,9 (C-9); 107,5 (C-7); 122,1 (C-2); 122,6 (C-10); 131,2 (C-12); 151,4 (C8); 153,2 (C-5); 153,7 (C-1); 154,8 (C-6); 157,9

(C-3). LC-MS (m/z): 314 (M + H, 100).

Síntese 5

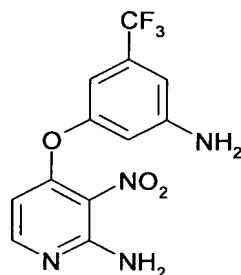
4-(5-Amino-2-metoxifenóxi)-2-amino-3-nitropiridina



O Método A foi usado com 5-amino-2-metoxifenol para produzir o composto do título como um sólido laranja (1,8 g, 90 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,60 (s, 3H, CH₃); 4,95 (bs, 2H, NH₂, Ph), 5,85 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,7 Hz), 6,38 (d, 1H, H_{Ph,8}, J = 2,6 Hz), 6,48 (dd, 1H, H_{Ph,9}, J = 8,7 Hz e J = 2,6 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{Ph,11}, J = 8,7 Hz), 7,10 (bs, 2H, NH₂, Py), 7,94 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 56,5 (CH₃); 99,5 (C-4); 107,7 (C-11); 112,0 (C-9); 115,6 (C-8); 121,2 (C-2); 141,3 (C-10); 141,7 (C-6); 143,7 (C-7); 152,7 (C-5); 159,0 (C-1); 162,2 (C-3). LC-MS (m/z): 277 (M + H, 100).

Síntese 6

4-(3-Amino-5-(trifluorometil)fenóxi)-3-nitropiridin-2-amina

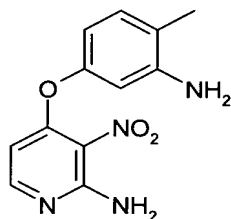


O Método A foi usado com 3-amino-5-(trifluorometil)fenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo (544 mg, 56 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,93 (s, 2H, NH₂, Ph), 6,11 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,53 (s, 1H, H_{arom}), 6,56 (s, 1H, H_{arom}), 6,77 (s, 1H, H_{arom}), 7,23 (s, 2H, NH₂, Py), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 101,3, 102,7, 106,9, 107,5, 122,1, 122,6, 131,2, 151,4, 153,2, 153,7, 154,8,

157,9. LC-MS (m/z): 314 (M + H, 100).

Síntese 7

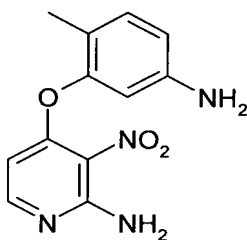
4-(3-amino-4-metilfenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



O Método A foi usado com 3-amino-4-metilfenol (1,9 g, 15,7 mmol), para produzir o composto do título como um sólido marrom (767 mg, 19 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,04 (s, 3H, CH₃); 5,68 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,64 (d, 1H, H_{arom8}, J = 2,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, H_{arom12}, J = 2,5 Hz e J = 8,2 Hz), 7,14 (d, 1H, H_{arom11}, J = 8,3 Hz), 7,66 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,88 (bs, 2H, NH₂), 9,45 (bs, 1H, NH₂), 10,02 (bs, 1H, NH₂). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 16,3, 97,7, 113,7, 114,5, 116,0, 124,2, 131,5, 136,7, 150,3, 152,4, 155,9, 156,1. LC-MS (m/z): 261 (M + H, 100).

Síntese 8

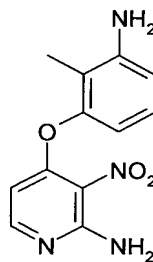
4-(5-Amino-2-metilfenóxi)-2-amino-3-nitropiridina



O Método A foi usado com 5-amino-o-cresol (3 g, 24,4 mmol), para produzir o composto do título como um sólido laranja (3,38 g, 90 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,91 (s, 3H, CH₃), 5,19 (bs, 2H, NH_{2,arom}), 5,84 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 6,27 (d, 1H, H_{arom}), 6,44 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 6,97 (s, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,12 (bs, 2H, NH_{2,Py}), 7,96 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 14,4, 99,6, 105,9, 112,2, 115,2, 121,4, 131,8, 148,7, 151,5, 153,0, 153,7, 158,7. LC-MS (m/z): 261 (M + H, 100).

Síntese 9

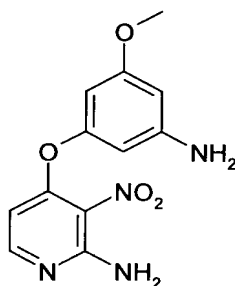
4-(3-amino-2-metilfenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



O Método A foi usado com 3-amino-2-metilfenol (1,5 g, 11,9 mmol), para produzir o composto do título (860 mg, 28 %) como um sólido laranja depois da purificação em gel de sílica (Eluente: DCM/EtOAc: 1/1).
¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,84 (s, 3H, CH₃), 5,18 (bs, 2H, NH₂), 5,79 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 6,28 (d, 1H, H_{arom10}, J = 7,9 Hz), 6,58 (d, 1H, H_{arom12}, J = 8,0 Hz), 6,96 (t, 1H, H_{arom11}, J = 8,0 Hz), 7,07 (bs, 2H, NH₂), 7,93 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 9,4, 99,4, 108,0, 111,8, 112,7, 121,1, 126,9, 148,8, 151,3, 152,8, 153,2, 158,9. LC-MS (m/z): 261 (M + H, 100).

Síntese 10

4-(3-amino-5-metoxifenóxi)-3-nitropiridin-2-amina

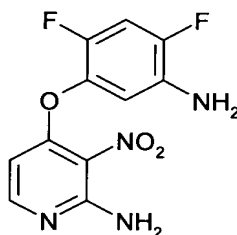


O Método A foi usado com 3-amino-5-metoxifenol (336 mg, 2,4 mmol), para produzir o composto do título (328 mg, 49 %) como sólido amarelo depois da purificação em gel de sílica (Eluente: DCM/EtOAc: 1/1, R_f 0,53). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,66 (s, 3H, CH₃); 5,39 (bs, 2H, NH_{2,Ph}), 5,88 (t, 1H, H_{Ph}, J = 2,1 Hz), 5,91 (t, 1H, H_{Ph}, J = 1,9 Hz), 6,05 (t, 1H, H_{Ph}, J = 2,0 Hz), 6,08 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 7,08 (bs, 2H, NH_{2,Py}), 7,99 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 54,8, 93,7, 96,5, 97,9,

100,8, 121,9, 151,1, 152,8, 153,5, 154,8, 158,6, 161,2. LC-MS (m/z): 277 (M + H, 100).

Síntese 11

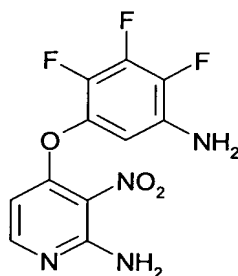
4-(5-Amino-2,4-difluorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



O Método A foi usado com 5-amino-2,4-difluorofenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,487 g, 43 %). ^1H RMN δ (DMSO) 5,28 (bs, 2H, NH_2), 6,02 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,67 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6}$, $J = 8,5$ Hz), 7,17 (bs, 2H, NH_2 , Py), 7,31 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},3}$, $J = 11$ Hz), 8,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz). ^{19}F RMN δ (DMSO) -133,44, -144,63. MS m/z 283($\text{M}^+ + 1$).

Síntese 12

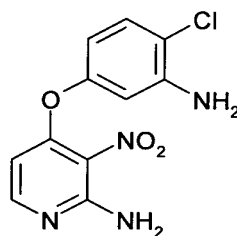
4-(5-Amino-2,3,4-trifluorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



O Método A foi usado com 5-amino-2,3,4-trifluorofenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo (178 mg, 40 %). ^1H RMN δ (DMSO) 5,63 (s, 2H, 2- NH_2), 6,17 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,49 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6}$, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (s, 2H, 5'- NH_2), 8,04 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz). ^{19}F RMN δ (DMSO) -159,32 (t, 1F, F3, $J = 21,0$ Hz), -159,55 (ddd, 1F, aromF, $J = 5,5, 8,0 + 21,0$ Hz), -168,95 (dt, aromF, $J = 6,5 + 21,5$ Hz).

Síntese 13

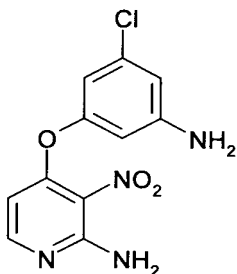
4-(3-Amino-4-clorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina



O Método A foi usado com 3-amino-4-clorofenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,64 g, 57 %). ^1H RMN δ (DMSO) 5,61 (bs, 2H, NH_2), 6,07 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,34 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5}$, $J = 3 + 8,5$ Hz), 6,55 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2}$, $J = 3$ Hz), 7,12 (bs, 2H, NH_2 , py), 7,25 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5}$, $J = 8,5$ Hz), 8,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz).

Síntese 14

4-(3-Amino-5-clorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina

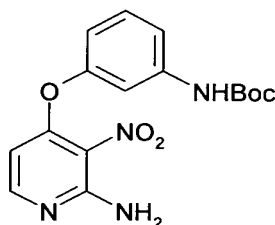


O Método A foi usado com 3-amino-5-clorofenol para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,136 g, 40 %). ^1H RMN δ (DMSO) 5,71 (bs, 2H, NH_2), 6,12 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,25 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 6,32 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 6,50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,14 (bs, 2H, NH_2 , py), 8,04 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz). MS m/z 281/3 ($\text{M}^+ + 1$).

(II) Proteção Boc de amina

Síntese 15

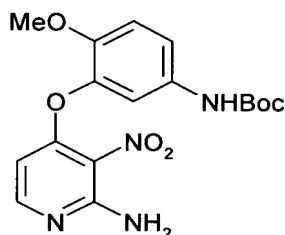
4-(3-N-(terc-butoxicarbonil)aminofenóxi)-2-amino-3-nitropiridina:



Método B. 4-(3-Aminofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina (3,50 g, 13,8 mmol) foi dissolvida em THF (60 ml) e bicarbonato de di-terc-butila (9,0 g, 41,4 mmol) foi adicionado e a solução agitada por 16 horas na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado pela cromatografia em coluna (gradiente de eluente CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1), para produzir 4-(3-N-(terc-butoxicarbonil)-aminofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina (3,61 g, 75 %).

Síntese 16

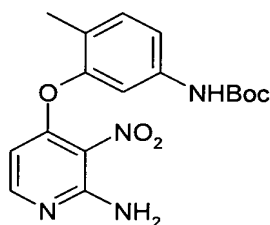
4-(5-N-(terc-butoxicarbonil)amino-2-metoxifenóxi)-2-amino-3-nitro-piridina:



Método B foi usado com 4-(5-amino-2-metoxifenóxi)-3-nitropiridin-2-amina para produzir o composto do título como um sólido laranja (935 mg, 69 %). ^1H -RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,45 (s, 3H, ^tBu); 3,69 (s, 3H, CH_3); 5,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},4}$, $J = 5,7$ Hz), 7,11 - 7,13 (m, 3H, $1\text{H}_{\text{P}}\text{H} + \text{NH}_2$, Py), 7,30 - 7,35 (m, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H_{arom}), 7,94 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,7$ Hz), 9,35 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 27,9 (^tBu); 55,9 (CH_3); 79,0 ($\text{C}-^t\text{Bu}$); 99,3 ($\text{C}-4$); 112,2 ($\text{C}-11$); 113,9 ($\text{C}-8$); 116,6 ($\text{C}-9$); 121,1 ($\text{C}-2$); 133,4 ($\text{C}-10$); 140,4 ($\text{C}-6$); 145,7 ($\text{C}-7$); 152,6 ($\text{C}-13$); 152,8 ($\text{C}-5$); 153,6 ($\text{C}-1$); 158,8 ($\text{C}-3$). LC-MS (m/z): 376 ($\text{M} + \text{H}$, 100).

Síntese 17

3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-4-metilfenilcarbamato de terc-butila



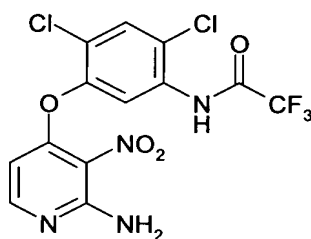
Método B foi usado com 4-(5-Amino-2-metilfenóxi)-2-amino-

3-nitropiridina (2,73 g, 11,4 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (3,26 g, 79 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,45 (s, 9H, t-Bu); 2,03 (s, 3H, CH_3); 5,81 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,17 - 7,31 (m, 3H, H_{arom}), 7,96 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,6$ Hz), 9,51 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 15,0, 27,1, 83,3, 97,9, 116,5, 119,0, 123,1, 127,7, 131,5, 136,7, 149,4, 149,7, 150,6, 152,9, 156,0. LC-MS (m/z): 361 ($M + H$, 100).

(III) Proteção de Trifluoroacetamida

Síntese 18

N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



Método C. 4-(5-Amino-2,4-diclorofenóxi)-3-nitropiridin-2-

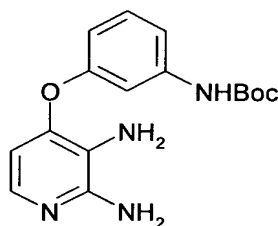
amina (450 mg, 1,4 mmol) foi colocada em suspensão em DCM (4,5 ml). Piridina (3,4 equiv., 4,76 mmol, 395 μl) e anidrido trifluoroacético (1,1 equiv., 1,54 mmol, 240 μl) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi absorvido em água e o resíduo insolúvel foi recuperado pela filtração. A purificação em gel de sílica (eluente: EtOAc/DCM: 1/1) produziu o composto do título (520 mg, 89 %) como um pó amarelo. ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,31 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 7,67 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ph},11}$), 8,03 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Ph},8}$), 8,07 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,3$ Hz), 11,60 (bs, 1H, NHCOCF_3). LC-MS (m/z): 410 ($M + H$, 100).

(IV) Redução de Grupo Nitro.

1. Redução no Caminho para Intermediários Comuns (De acordo com o Esquema 2)

Síntese 19

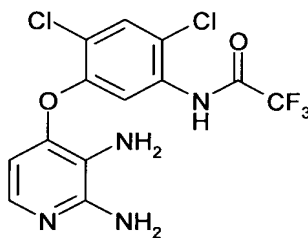
4-(3-N-(terc-Butoxicarbonil)aminofenóxi)-2,3-diamino-piridina

Método D. 4-(3-N-(terc-butoxicarbonil)aminofenilóxi)-2,3-

diamino-piridina (2,5 g, 7,2 mmol) em 450 ml de AcOEt:EtOH 1:1 foram agitados por 7 horas na temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio na presença de 500 mg Pd/C a 10 %. Depois da filtração e evaporação do catalisador até a secura, o composto do título foi obtido como um sólido vítreo marrom (2,17 g, 95 %). ¹H-RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C), 4,39 (s, 2H, 5-NH₂), 5,36 (s, 2H, 6-NH₂), 6,02 (d, 1H, H_{Py}, J = 5,6), 6,58 (d, 1H, H_{arom4} ou 6, J = 7,9), 7,19 - 7,21 (m, 2H, H_{arom}), 7,25 (d, 1H, H_{Py}), 9,41 (s, 1H, NH); MS-LC, R_f = 4,03 minutos, (C₁₆H₂₀N₄O₃), m/z: 316,1 [M⁺ + 1], 100.

Síntese 20

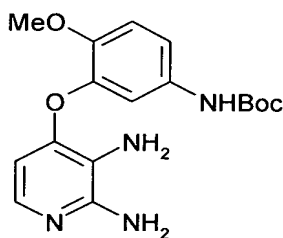
N-(5-(2,3-Diamino-piridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



Método D foi usado com N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida para produzir o composto do título como um sólido marrom (498 mg, 92 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,02 (s, 2H, NH_{2,Py}), 6,12 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,4 Hz), 6,64 (s, 2H, NH_{2,Py}), 7,23 (s, 1H, H_{Ph,11}), 7,28 (d, 1H, H_{Py 6}, J = 6,4 Hz), 7,96 (s, 1H, NH_{Ph,8}). LC-MS (m/z): 380 (M + H, 100).

Síntese 21

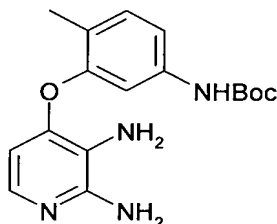
4-(5-N-(terc-Butoxicarbonil)amino-2-metoxifenóxi)-2,3-diamino-piridina:



Método D foi usado com 4-(5-N-(terc-butoxicarbonil)amino -
 2-metoxifenóxi)-2-amino-3-nitropiridina para produzir o composto do título
 como um sólido marrom claro (727 mg, 78 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6):
 1,43 (s, 9H, tBu); 3,70 (s, 3H, CH₃); 4,34 (bs, 2H, NH₂); 5,46 (bs, 2H, NH₂);
 5,77 (d, 1H, $H_{\text{Py},4}$, $J = 5,6$ Hz), 7,03 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,9$ Hz), 7,17 (m, 2H,
 H_{arom} + $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,6$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 9,22 (bs, 1H,
 NH_{carbamato}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 28,0 (tBu); 55,9 (CH₃); 78,8 (C-
 tBu); 101,6 (C-4); 111,7 (C-11); 113,5 (C-8); 114,6 (C-9); 118,0 (C-2); 133,1
 (C-10); 135,6 (C-5); 143,0 (C-6); 146,1 (C-1); 148,5 (C-3); 149,81 (C-7);
 152,6 (C-13). LC-MS (m/z): 348 (M + H, 100).

Síntese 22

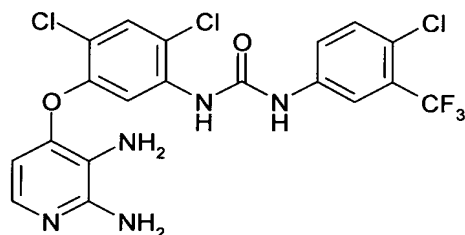
4-(5-N-(terc-Butoxicarbonil)amino-2-metilfenóxi)-2,3-diamino-piridina:



Método D foi usado com 4-(5-N-(terc-butoxicarbonil)amino -
 2-metilfenóxi)-2-amino-3-nitropiridina para produzir o composto do título
 como um sólido marrom (1,46 g, 53 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,42
 (s, 3H, tBu); 2,08 (s, 3H, CH₃); 4,39 (bs, 2H, NH₂), 5,50 (bs, 2H, NH₂), 5,81
 (d, 1H, $H_{\text{Py},4}$, $J = 5,6$ Hz), 7,02 - 7,09 (m, 3H, H_{pH}), 7,20 (d, 1H, $H_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$
 Hz), 9,29 (bs, 1H, NH_{carbamato}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 15,1 (CH₃);
 27,9 (tBu); 78,9 (CtBu); 102,3 (C-4); 108,9 (C-11); 113,7 (C-9); 118,6 (C-2);
 122,0 (C-7); 130,9 (C-8); 135,6 (C-5); 138,6 (C-10); 147,6 (C-1); 149,9 (C-
 6); 152,5 (C-3); 153,2 (C-13). LC-MS (m/z): 330 (M + H, 100).

(V) Redução de Grupo Nitro.2. Redução de Intermediários Ligados (De acordo com o Esquema 4 e o Esquema 5)Síntese 23

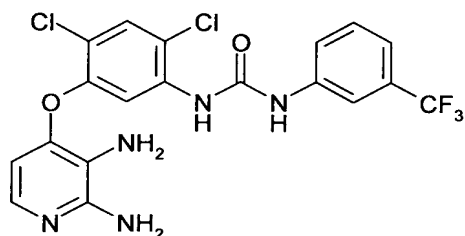
5 1-(5-(2,3-diamino-piridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(tri-
fluorometil)fenil)uréia



Método D foi usado com 1-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-
2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia para produzir o
composto do título como um pó marrom claro (80 mg, 17 %). ¹H-RMN (δ,
10 ppm, DMSO-d₆): 5,53 (s, 2H, NH₂), 6,05 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 7,62 (m,
3H, H_{arom} + H_{Py,6}, J = 5,7 Hz), 7,79 (s, 1H, H_{arom}), 7,94 (m, 2H, H_{arom}), 8,53 (s,
1H, NH_{uréia}) 9,93 (s, 1H, NH_{uréia}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 102,1 (C-4);
112,1 (C-11); 116,7 (C-); 116,8 (C-); 117,2 (C-); 117,7 (C-); 120,3 (C-);
123,0 (C-); 126,6 (C-); 126,8 (C); 129,8 (C-); 132,0 (C-); 135,6 (C-10 ou 13);
15 138,5 (C-10 ou 13); 143,2 (C-6); 149,4 (C-12); 149,5 (C-5); 151,6 (C-1);
153,0 (C-3). LC-MS (m/z): 505 (M + H, 100).

Síntese 24

1-(5-(2,3-diamino-piridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)-
fenil)uréia



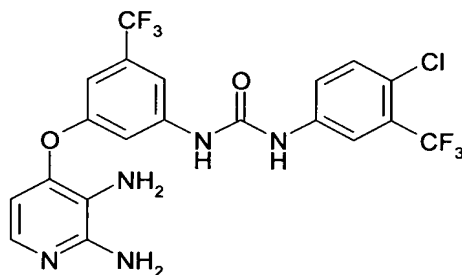
20 Método D foi usado com 1-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-
2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)uréia para produzir o composto do

título como um sólido marrom (64 mg, 77 %). ^1H -RMN (5, ppm, DMSO- d_6): 4,55 (s, 1H, NH_2), 4,69 (s, 1H, NH_2), 5,98 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,35 (m, 2H, H_{arom} , $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,54 (m, 3H, H_{arom}), 7,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1,5$ Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,8$ Hz), 8,50 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,82 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 102,7 (C-4); 103,3 (C-11); 111,8 (C-2); 114,0 (C-14); 116,9 (C-16); 117,6 (C-7); 118,6 (C-18); 119,2 (C-9); 121,8 (C-17); 124,8 (C-15); 129,8 (C-19); 129,9 (C-8); 135,1 (C-10); 135,8 (C-5); 139,7 (C-13); 146,3 (C-6); 147,7 (C-1); 150,1 (C-3); 151,7 (C-12). LC-MS (m/z): 471 ($M + H$, 100).

10

Síntese 25

1-(3-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia



Método D foi usado com 1-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia para produzir o

15

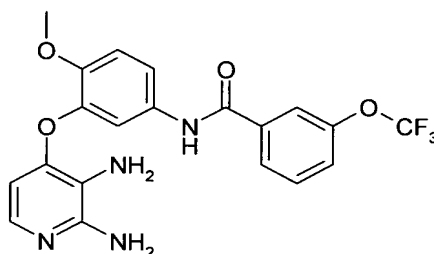
composto do título como um sólido rosa claro (88 mg, 40 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 4,62 (bs, 2H, NH_2), 5,71 (bs, 2H, NH_2), 6,20 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},4}$, $J = 5,6$ Hz), 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,23 (m, 1H, H_{arom}), 7,31 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,65 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,5$ Hz), 7,68 (m, 1H, H_{arom}), 8,04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,5$ Hz), 9,23 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,35 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$). ^{13}C -

20

RMN (5, ppm, DMSO- d_6): 105,3 (C-4); 107,3 (C-11); 108,8 (C-9); 109,9 (C-7); 117,0 (C-15); 117,1 (C-2); 121,1 (C-17); 122,5 (C-16); 122,7 (C-10); 123,4 (C-19); 126,6 (C-20); 130,5 (C-12); 131,9 (C-18); 135,0 (C-5); 138,8 (C-14); 141,6 (C-8); 144,7 (C-1); 150,4 (C-3); 152,1 (C-13); 157,1 (C-6). LC-MS (m/z): 505 ($M + H$, 100).

Síntese 26

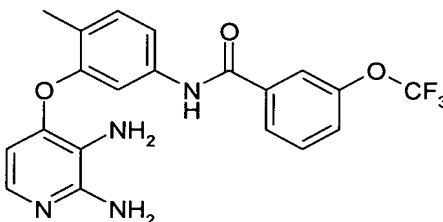
N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)-
benzamida



Método D foi usado com N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (340 mg, 0,73 mmol), para produzir o composto do título depois da purificação pela cromatografia em coluna (gradiente de eluente: EtOAc/DCM: 1/1 depois EtOAc/ MeOH: 95/5) como um sólido (197 mg, 62 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,77 (s, 3H, CH₃), 4,39 (bs, 2H, NH₂), 5,52 (bs, 2H, NH₂), 5,88 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,15 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,9 Hz), 7,21 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 7,46 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,5 Hz), 7,57 (dt, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz, J = 2,1 Hz, J = 1,1 Hz), 7,60 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,9 Hz, J = 2,5 Hz), 7,65 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,87 (bs, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,29 (bs, 1H, NH_{amida}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 55,8, 102,2, 113,2, 113,3, 116,8, 118,6, 119,9, 120,9, 123,8, 126,6, 130,4, 132,2, 135,6, 136,8, 143,3, 147,3, 148,1, 148,2, 149,9, 163,3. LC-MS (m/z): 435 (M + H, 100).

Síntese 27

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-4-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)-
benzamida

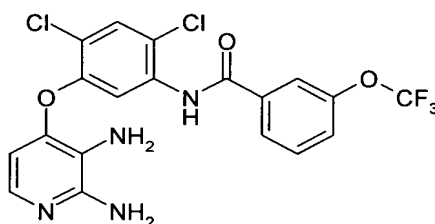


Método D foi usado com N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-4-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (980 mg, 2,2 mmol), para

produzir o composto do título depois da purificação pela cromatografia em coluna (gradiente de eluente: EtOAc/DCM: 1/1 depois EtOAc/MeOH: 95/5) como um sólido verde (185 mg, 20 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,07 (s, 3H, CH₃), 4,50 (bs, 2H, NH₂), 5,63 (bs, 2H, NH₂), 6,43 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,8 Hz), 6,89 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 6,92 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz, J = 2,2 Hz), 7,19 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz), 7,24 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,8 Hz), 7,77 (m, 2H, H_{arom}), 7,88 (s, 1H, NH_{amida}), 8,00 (s, 1H, H_{arom}), 8,18 (m, 1H, H_{arom}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 14,9, 103,5, 111,4, 116,0, 117,9, 118,9, 120,8, 121,7, 126,5, 128,7, 130,9, 131,1, 131,3, 134,1, 134,7, 141,9, 148,4, 148,6, 149,2, 162,8. LC-MS (m/z): 419 (M + H, 100).

Síntese 28

N-(2,4-dicloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)-benzamida

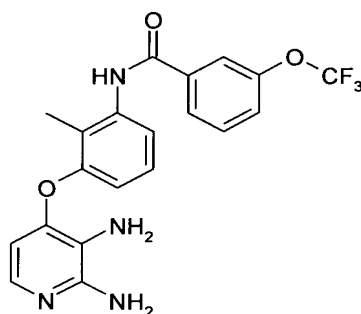


Método D foi usado com N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (150 mg, 0,29 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (136 mg, 96 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,33 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 7,0 Hz), 7,35 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 7,0 Hz), 7,59 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,89 (bs, 1H, H_{arom}), 7,98 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,39 (s, 1H, NH₂), 13,19 (bs, 1H, H_{amida}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 103,5, 118,9, 120,2, 120,6, 120,9, 121,9, 122,9, 124,3, 124,5, 126,3, 126,8, 130,7, 135,1, 135,6, 145,8, 147,4, 148,3, 163,9, 170,2. LC-MS (m/z): 474 (M, 100).

Síntese 29

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)-

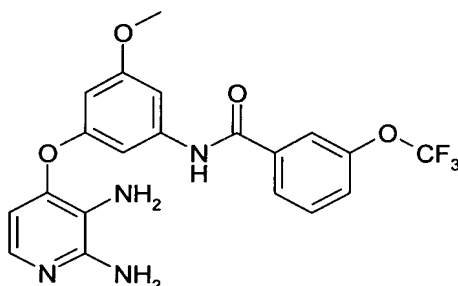
benzamida



Método D foi usado com N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (427 mg, 0,95 mmol), para produzir o composto do título como um sólido marrom (229 mg, 57 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,08 (s, 3H, CH₃), 4,46 (s, 2H, NH₂), 5,53 (s, 2H, NH₂), 5,83 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,85 (m, 1H, H_{arom}), 7,19 - 7,26 (m, 3H, 2H_{arom} + H_{Py,6}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,7 Hz), 10,18 (s, 1H, NH_{amida}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,0, 102,2, 117,0, 118,6, 120,0, 120,9, 122,6, 124,0, 125,9, 126,2, 126,6, 130,5, 135,7, 136,4, 137,5, 147,7, 148,3, 149,9, 153,6, 163,7. LC-MS (m/z): 419 (M + H, 100).

Síntese 30

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)-benzamida

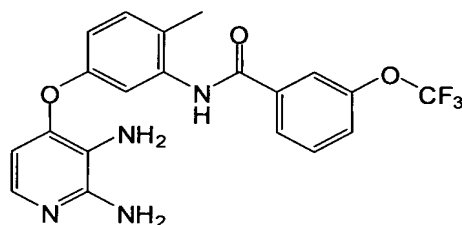


Método D foi usado com N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (300 mg, 0,65 mmol), para produzir o composto do título como um sólido escuro (206 mg, 73 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,76 (s, 3H, CH₃), 4,55 (bs, 2H, NH₂), 5,67 (bs, 2H, NH₂), 6,15 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,41 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz),

7,05 (t, 1H, H_{arom} , $J = 1,9$ Hz), 7,28 - 7,29 (m, 2H, $H_{\text{arom}} + H_{\text{Py},6}$), 7,58 - 7,60 (m, 1H, H_{arom}), 7,66 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,87 (m, 1H, H_{arom}), 7,97 - 7,98 (m, 1H, H_{arom}), 10,36 (bs, 1H, NH_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO-d_6): 55,2, 99,8, 100,9, 101,8, 104,8, 118,9, 120,1, 120,4, 123,9, 126,6, 130,4, 135,3, 136,8, 140,6, 146,1, 148,2, 150,3, 157,1, 160,3, 163,8. LC-MS (m/z): 435 ($\text{M} + \text{H}$, 100).

Síntese 31

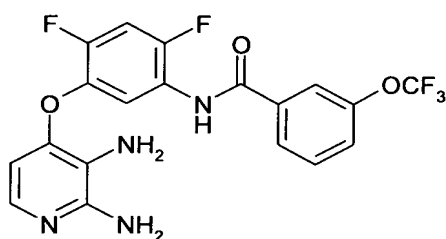
N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)-benzamida



Método D foi usado com N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (900 mg, 2,0 mmol), para produzir o composto do título como um sólido púrpura escuro (757 mg, 90 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO-d_6): 2,21 (s, 3H, CH_3), 4,96 (bs, 2H, NH_2), 5,92 (bs, 2H, NH_2), 6,08 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,7$ Hz), 6,88 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz e $J = 8,3$ Hz), 7,06 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,4$ Hz), 7,27 (m, 1H, $H_{\text{arom}} + H_{\text{Py},6}$, $J = 5,7$ Hz), 7,80 (m, 1H, H_{arom}), 7,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,95 (m, 1H, H_{arom}), 8,02 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 10,08 (s, 1H, NH_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO-d_6): 17,1, 116,0, 116,2, 120,0, 120,1, 123,9, 124,4, 126,6, 128,0, 128,5, 130,5, 131,1, 134,2, 136,4, 136,9, 147,0, 148,1, 149,8, 153,6, 163,6. LC-MS (m/z): 419 ($\text{M} + \text{H}$, 100).

Síntese 32

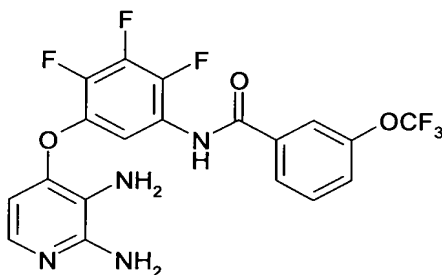
N-(5-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometóxi)-benzamida



Método D foi usado com N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto do título (170 mg, 86 %). ^1H RMN δ (DMSO) 4,55 (s, 2H, NH_2), 5,61 (s, 2H, NH_2), 6,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 7,25 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,34 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6'}$, $J = 8$ Hz), 7,59 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},3'}$, $J = 10,5$ Hz), 7,62 (d, 1H, H_{arom}), 7,67 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5'}$, $J = 8$ Hz), 7,88 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8$ Hz), 10,3 (s, 1H, CONH). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,76 (s, 1F, CF_3), -121,73 (s, 1F, aromF), -130,76 (s, 1F, aromF). MS m/z 400 (M^+).

Síntese 33

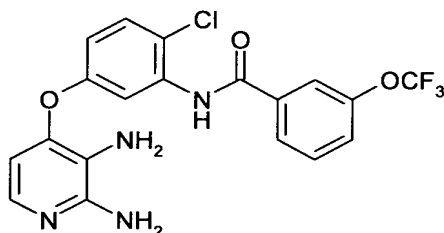
N-(5-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida



Método D foi usado com N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto do título (92 mg, 80 %). ^1H RMN δ (DMSO) 4,72 (s, 2H, NH_2), 5,81 (s, 2H, NH_2), 6,19 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 7,07 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6'}$, $J = 6,5$ Hz), 7,29 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,64 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,68 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5'}$, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 10,49 (s, 1H, NH_{amida}). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,78 (s, 3F, CF_3), -145,32 (m, 1F, aromF), -155,31 (m, 1F, aromF), -158,41 (m, 1F, F_3).

Síntese 34

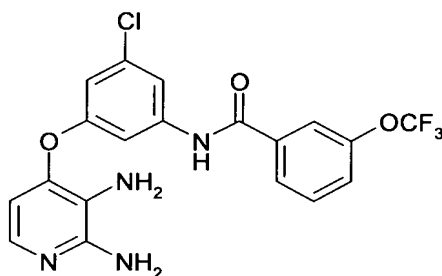
N-(2-Cloro-5-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)-
benzamida



Método D foi usado com N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto do título (62 mg, 50 %). ^1H RMN δ (DMSO) 4,51 (s, 2H, NH_2), 5,63 (s, 2H, NH_2), 6,13 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5}$, $J = 3 + 9$ Hz), 7,23 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2}$, $J = 3$ Hz), 7,29 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,54 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6}$, $J = 9$ Hz), 7,62 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1 + 8$ Hz), 7,69 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5'}$, $J = 8$ Hz), 7,90 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 8,01 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1 + 8$ Hz), 10,22 (s, 1H, CONH). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,36 (s, 3F, CF_3). MS m/z 439 ($\text{M}^+ + 1$).

Síntese 35

N-(3-Cloro-5-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)-
benzamida



Método D foi usado com N-(3-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-5-clorofenil)-3-(trifluorometóxi) benzamida e com 5 % de platina sulfetada em carbono como catalisador para produzir o composto do título (92 mg, 98 %). ^1H RMN δ (DMSO) 4,53 (s, 2H, NH_2), 5,66 (s, 2H, NH_2), 6,19 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,82 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,31 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,34 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,61 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8$ Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8$ Hz), 7,73 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,87 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 7,97 (d,

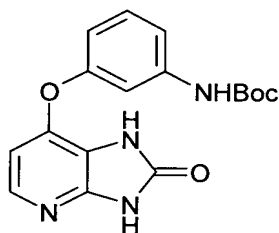
1H, H_{arom} , $J = 8$ Hz), 10,51 (s, 1H, CONH). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,37 (s, 3F, CF_3). MS m/z 439 /441($M^+ + 1$).

(VI) Formação de Piridoimidazolininas a partir de Intermediários de 2,3-Diaminopiridila.

5 1. Ciclização no Caminho para Intermediários Comuns (De acordo com o Esquema 2)

Síntese 36

Carbamato de terc-butil 3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-fenila:



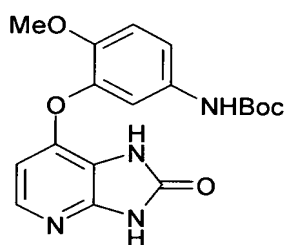
10 Método E. À 4-(3-N-(terc-butoxicarbonil)aminofenóxi)-2,3-diamino-piridina (1,6 g, 5,06 mmol) dissolvida em 40 ml de THF seco e 2,4 ml de piridina, agitada sob Ar a 0° C, uma solução contendo trifosgênio (1,51 g, 5,1 mmol) em 10 ml de THF foi adicionada às gotas durante 1,0 a -1,5 hora. A mistura de reação foi agitada por mais 2 horas a 0° C depois deixada

15 atingir a temperatura ambiente e agitada por um adicional de 18 horas. O solvente foi evaporado até a secura, o resíduo reabsorvido em 10 ml de acetona e precipitado com 50 ml de água. Depois da filtração 674 g (39 %) o composto do título foi obtido como um sólido (674 g, 39 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO-d_6): 1,46 (s, 9H, tBu), 6,43 (d, 1H, $H_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,72 - 6,76

20 (m, 1H, $H_{\text{arom},\text{Ph}}$), 7,30 - 7,32 (m, 3H, $H_{\text{arom},\text{Ph}}$), 7,79 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$), 9,47 (s, 1H, NHBoc), 11,14 e 11,36 (s, NH, NH_{Py}). LC-MS (m/z): 287 (M, 100).

Síntese 37

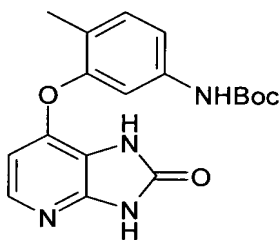
Carbamato de terc-Butil 3-(2,3-diidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-4-metoxifenila



Método E foi usado com 4-(5-N-(terc-butoxicarbonil)-amino-2-metoxifenóxi)-2,3- diamino-piridina para produzir o composto do título como um sólido branco (264 mg, 34 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,44 (s, 9H, tBu); 3,69 (s, 3H, CH_3); 6,13 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},4}$, $J = 5,9$ Hz), 7,13 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},10}$, $J = 9,0$ Hz), 7,31 - 7,32 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom},8, 11}$), 7,70 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 9,35 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{Carbamato}}$), 11,20 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,34 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 28,1 (tBu); 56,0 (CH_3); 79,0 (C-tBu); 103,9 (C-4); 111,9 (C-2); 112,3 (C-12); 113,9 (C-9); 115,9 (C-10); 133,4 (C-11); 141,2 (C-5); 141,3 (C-7); 146,0 (C-1); 146,2 (C-3); 146,7 (C-8); 152,7 (C-14); 154,2 (C_{uréia}). LC-MS (m/z): 372 (M + H, 100).

Síntese 38

3-(2,3-diidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-4-metilfenil-carbamato de terc-butila



Método E foi usado com 3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-4-metilfenilcarbamato de terc-butila (1 g, 3,0 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (132 mg, 14 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,43 (s, 9H, t-Bu); 2,06 (s, 3H, CH_3); 6,20 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 7,22 (m, 3H, H_{pH}), 7,73 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 9,38 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$), 11,18 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}3}$), 11,35 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{uréias}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 14,8, 27,9, 79,0, 104,7, 109,6, 112,5, 114,8, 122,3, 131,4, 138,9, 141,3, 145,2, 146,7, 151,8, 152,5, 154,1. LC-MS (m/z): 357 (M + H, 100).

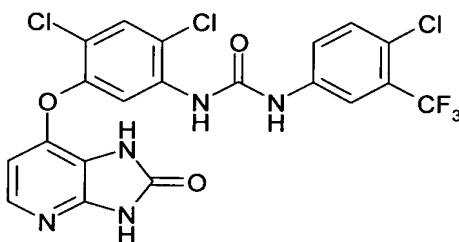
(VII) Formação de Piridoimidazolinas a partir de Intermediários de 2,3-Diaminopiridila.

2. Ciclização de Intermediários Ligados (De acordo com o Esquema 4 e Esquema 5)

5

Síntese 39

1-(5-(2,3-Diidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-2,4-dicloro-fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia

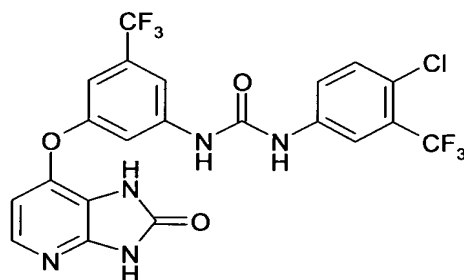


Método E foi usado com 1-(5-(2,3-diamino-piridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluoro-metil)fenil)uréia para produzir o composto do título como um pó marrom claro (33 mg, 39 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,38 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,4 Hz), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,3 Hz), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (s, 1H, H_{arom}), 8,13 (s, 1H, H_{arom}), 8,67 (s, 1H, NH_{uréia}), 10,12 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,32 (s, 1H, NH_{Py}), 11,48 (bs, 1H, NH_{Py}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 104,9 (C-4); 112,6 (C-); 113,2 (C-); 116,6 (C-); 118,4 (C-); 118,6 (C-); 122,8 (C-); 123,0 (C-); 123,6 (C-); 126,8 (C-); 130,3 (C-); 132,0 (C); 136,0 (C-); 138,5 (C-); 141,2 (C-); 144,1 (C-); 146,9 (C-); 148,3 (C-); 151,6 (C-); 154,0 (C-). LC-MS (m/z): 531 (M - H, 100).

Síntese 40

20

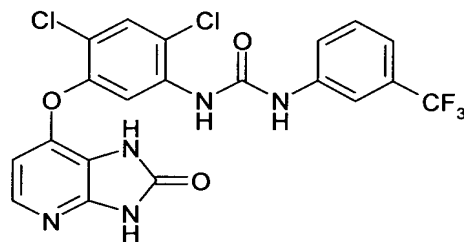
1-(3-(2,3-Diidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia (CJS 3517)



Método E foi usado com 1-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia para produzir o composto do título como um pó branco (42 mg, 54 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,66 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},4}$, $J = 6,0$ Hz), 7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 - 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,73 (m, 1H, H_{arom}), 7,87 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 8,05 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,1$ Hz), 9,86 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,93 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,40 (s, 1H, NH_{Py}), 11,72 (bs, 1H, NH_{Py}), ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 107,2 (C-4); 108,8 (C-12); 110,3 (C-10); 111,5 (C-8); 114,6 (C-2); 116,6 (C-16); 121,5 (C-18); 122,6 (C-17); 123,0 (C-20); 124,5 (C-11); 126,5 (C-21); 131,1 (C-13); 131,9 (C-19); 138,8 (C-15); 139,4 (C-5); 142,1 (C-9); 144,0 (C-1); 146,2 (C-3); 152,3 (C-14); 153,9 (C-6); 155,3 (C-7). LC-MS (m/z): 532 (M - H, 100).

Síntese 41

1-(5-(2,3-Diidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-2,4-dicloro-fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)uréia (CJS 3518)

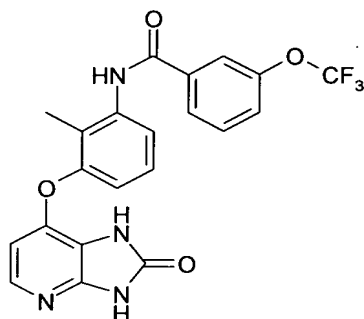


Método E foi usado com 1-(5-(2,3-diamino-piridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)uréia para produzir o composto do título como um pó cinza (49 mg, 84 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,41 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 - 7,55 - (m, 3H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},4}$, $J = 6,0$ Hz), 7,94 (s, 1H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, H_{arom}), 8,63 (s,

1H, NH_{uréia}), 9,92 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py}), 11,61 (bs, 1H, NH_{Py}), ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 104,9 (C-4); 112,8 (C-2); 113,3 (C-12); 114,1 (C-15); 118,3 (C-16); 118,7 (C-17); 121,9 (C-19); 122,9 (C-8); 125,0 (C-10); 129,4 (C-20); 129,9 (C-18); 130,3 (C-9); 136,2 (C-11); 139,7 (C-14); 140,3 (C-5); 144,5 (C-7); 146,5 (C-1); 148,2 (C-3); 151,8 (C-13); 154,0 (C-6). LC-MS (m/z): 498 (M + H, 100).

Síntese 42

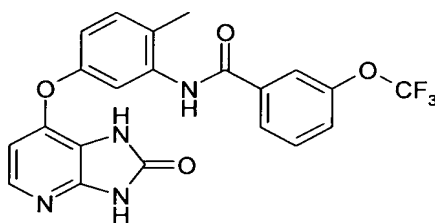
N-(2-metil-3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS3526)



Método E foi usado com N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (229 mg, 0,55 mmol), para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (208 mg, 24 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,07 (s, 3H, CH₃), 6,21 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 7,07 (dd, 1H, H_{arom}, J = 5,7 Hz, J = 3,4 Hz), 7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,77 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 10,27 (s, 1H, NH_{amida}), 11,29 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,43 (bs, 1H, NH_{uréia}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,0, 104,4, 112,6, 118,2, 118,9, 120,0, 120,9, 123,8, 124,0, 126,5, 126,7, 130,6, 136,3, 137,9, 140,9, 145,5, 146,6, 148,2, 152,1, 154,0, 163,7. LC-MS (m/z): 445 (M + H, 100).

Síntese 43

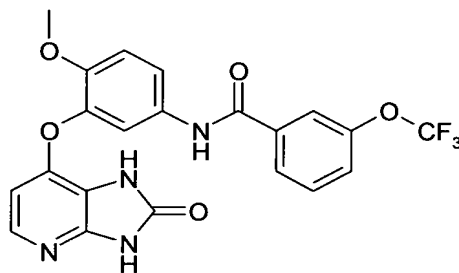
N-(2-metil-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS3524)



Método E foi usado com N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (321 mg, 0,76 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (87 mg, 26 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,27 (s, 3H, CH₃), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,8 Hz), 6,98 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz, J = 2,3 Hz), 7,17 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 7,35 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,8 Hz), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,97 (s, 1H, H_{arom}), 8,14 (m, 1H, H_{arom}), 10,27 (bs, 1H, NH_{uréia3}), 11,09 (bs, 1H, NH_{uréia3}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 17,1, 103,4, 110,6, 114,6, 116,5, 120,9, 121,7, 126,4, 128,1, 128,8, 131,1, 131,2, 131,4, 132,7, 139,3, 141,0, 145,2, 148,3, 148,8, 153,5, 163,2. LC-MS (m/z): 445 (M + H, 100).

Síntese 44

N-(4-metóxi-3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3522)



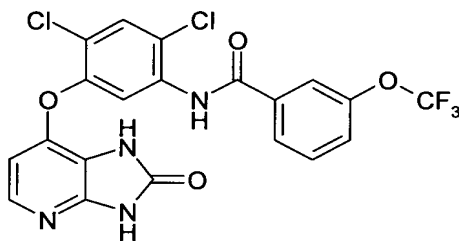
Método E foi usado com N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (176 mg, 0,4 mmol), para produzir o composto do título como um sólido verde claro (132 mg, 72 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,76 (s, 3H, CH₃), 6,37 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,4 Hz), 7,27 (d, 1H, H_{arom10}, J = 9,0 Hz), 7,59 - 7,65 (m, 3H, H_{arom11,17,20}), 7,73 (d, 1H, H_{arom13}, J = 2,4 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,4 Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom19}), 7,99 (d, 1H, H_{arom21}, J = 7,7 Hz), 10,41 (bs, 1H, NH_{uréia}), 11,63 (bs, 1H, NH_{uréia}),

12,01 (bs, 1H, NH_{amida}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 55,9, 104,5, 113,1, 113,8, 114,5, 118,9, 120,0, 121,0, 123,9, 126,6, 130,6, 132,5, 136,8, 137,6, 140,6, 144,6, 147,2, 147,3, 148,2, 153,7, 163,5. LC-MS (m/z): 461 (M + H, 100).

5

Síntese 45

N-(2,4-dicloro-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS3521)



Método E foi usado com N-(2,4-dicloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (110 mg, 0,23 mmol),

10

para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (20 mg, 17 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,43 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,4 Hz), 7,54 (s, 1N, H_{arom}), 7,62 (d, 1H, H_{arom}, J = 6,9 Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 7,82 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom}), 7,96 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,3 Hz), 10,35 (s, 1H, H_{amida}), 11,30 (bs, 1H, NH_{uréia}), 11,45 (bs, 1H, NH_{uréia}).

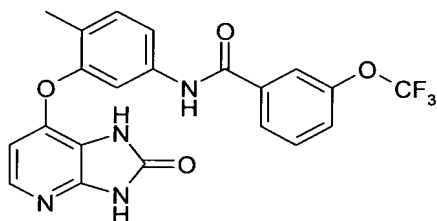
15

¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 105,6, 113,2, 118,9, 119,9, 120,1, 120,9, 122,7, 124,4, 125,8, 126,8, 130,6, 135,0, 135,6, 141,3, 143,5, 147,1, 148,2, 148,7, 154,0, 163,8. ¹⁹F-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): -56,76. LC-MS (m/z): 499 (M, 100).

Síntese 46

20

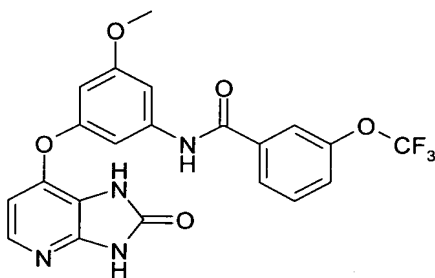
N-(4-metil-3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS3523)



Método E foi usado com 7-(5-amino-2-metilfenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (60 mg, 0,23 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (35 mg, 34 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,24 (s, 3H, CH_3), 5,79 (bs, 2H), 6,42 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,41 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 7,49 (s, 1H, H_{arom}), 7,52 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,66 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,79 (m, 2H), 8,05 (s, 1H, H_{arom}), 8,21 (m, 1H, H_{arom}), 10,67 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia3}}$) 11,09 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia3}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 15,7, 95,7, 109,2, 119,4, 120,9, 121,8, 123,3, 126,6, 128,9, 129,2, 130,8, 131,3, 131,5, 132,8, 135,1, 140,5, 143,9, 148,4, 148,9, 152,1, 162,7. LC-MS (m/z): 445 ($M + H$, 100).

Síntese 47

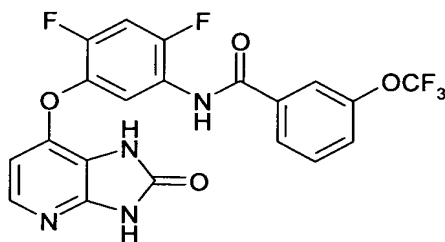
N-(3-metóxi-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS3525)



Método E foi usado com N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (185 mg, 0,42 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (54 mg, 27 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,77 (s, 3H, CH_3), 6,53 - 6,56 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{Py},6}$), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (m, 1H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 7,87 (s, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 10,39 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,39 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 55,4, 100,9, 102,1, 102,9, 106,7, 113,7, 118,9, 120,0, 124,0, 126,6, 130,5, 136,6, 140,8, 141,2, 144,3, 147,0, 148,1, 154,1, 155,6, 160,5, 163,9. LC-MS (m/z): 461 ($M + H$, 100).

Síntese 48

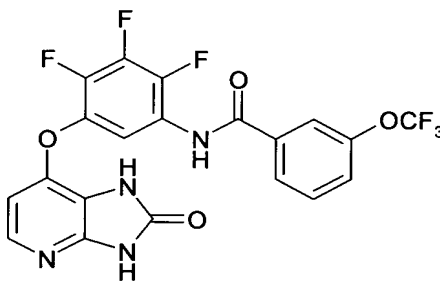
N-(2,4-Difluoro-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-fenil)-
3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3440)



Método E foi usado com N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-
2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto do
título como um sólido branco (44 mg, 35 %). ^1H RMN δ (DMSO) 6,45 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6$ Hz), 7,61 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 6$ Hz), 7,89 (1H, s, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 7,99 (1H, d, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 10,45 (bs, 1H, NH_{amida}), 11,30 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,45 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,77 (s, 1F, CF_3), -119,87 (s, 1F, aromF), -129,83 (s, 1F, aromF).

Síntese 49

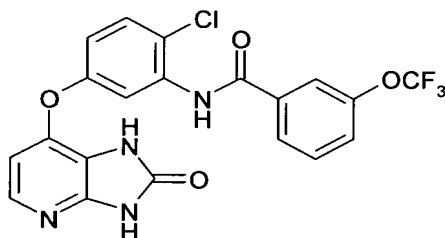
N-(2,3,4-Trifluoro-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-
fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3441)



Método E foi usado com N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-
2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto
do título (39 mg, 40 %). ^1H RMN δ (DMSO) 6,65 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 7,32 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6'}$, $J = 6,5$ Hz), 7,63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,68 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5''}$, $J = 8,0$ Hz), 7,84 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 6$ Hz), 7,88 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2''}$), 7,98 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 10,52 (s, 1H, NH_{amida}), 11,26 (s, 1H, pyrNH), 11,47 (s, 1H, pyrNH). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,78 (s, 1F, CF_3), -143,71 (m, 1F, aromF), -154,05 (m, 1F, aromF), -157,47 (m, 1F, F_3). (MS m/z) 485 ($\text{M} + \text{H}$, 100).

Síntese 50

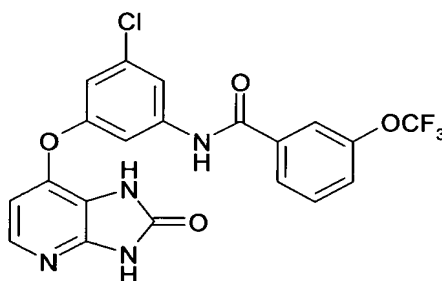
N-(2-cloro-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3442)



Método E foi usado com N-(3-Cloro-5-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto do título como um sólido branco (47 mg, 51 %). ¹H RMN δ (DMSO) 6,64 (d, 1H, H_{Py,3}, J = 6 Hz), 7,03 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,62 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 7,69 (t, 1H, H_{arom,5'}, J = 8 Hz), 7,83 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6 Hz), 7,90 (1H, s, H_{arom,2'}), 8,01 (1H, dt, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 10,27 (s, 1H, NH_{amida}), 11,23 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,41 (bs, 1H, NH_{Py2}). ¹⁹F RMN δ (DMSO) -56,37 (s, 3F, CF₃). MS m/z 465(M⁺ + 1).

Síntese 51

N-(3-cloro-5-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3443)



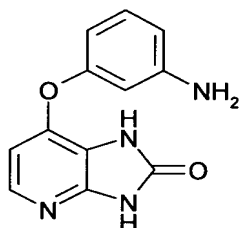
Método E foi usado com N-(2-Cloro-5-(2,3-Diaminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida para produzir o composto do título como um sólido branco (35 mg, 54 %). ¹H RMN δ (DMSO) 6,64 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6 Hz), 7,03 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,62 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 7,69 (t, 1H, H_{arom,5'}, J = 8 Hz), 7,82 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,86 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6 Hz), 7,9 (1H, s, H_{arom,2'}), 7,97 (1H,

dt, H_{arom} , $J = 1 + 8 \text{ Hz}$), 10,53 (s, 1H, NH_{amida}), 11,2 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,45 (s, 1H, NH_{Py2}). ^{19}F RMN δ (DMSO) -56,37 (s, 3F, CF_3). MS m/z 465/7($\text{M}^+ + 1$).

(VIII) Desproteção de Carbamato de Boc

Síntese 52

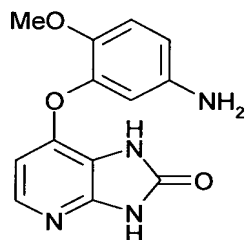
5 7-(3-Aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona:



Método F: Carbamato de terc-butil 3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il-óxi) fenila (412 mg, 1,44 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (TFA) (8 ml) e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. o TFA em excesso foi evaporado a vácuo e o óleo viscoso resultante foi absorvido em água (3 ml). NaHCO_3 Saturado (aq) foi adicionado até o pH 7. o precipitado resultante foi esfriado pela filtração, lavado com água e secado para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (252 mg, 72 %). ^1H -RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 5,29 (bs, 2H, NH_2), 6,24 - 6,44 (m, 4H, $H_{\text{Py,5+PH}}$), 7,06 (t, 1H, $H_{\text{arom,Ph}}$, $J = 7,9 \text{ Hz}$), 7,76 (d, 1H, $H_{\text{Py,6}}$, $J = 5,9 \text{ Hz}$), 11,19 (bs, 2H, NH_{py}); LC-MS (m/z): 243 ($\text{M} + \text{H}$, 100).

Síntese 53

7-(5-Amino-2-metoxifenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

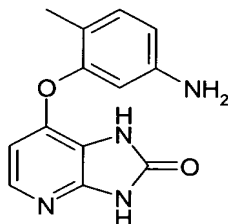


Método F foi usado com carbamato de terc-butil 3-(2,3-diidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-4-metoxifenila para produzir o composto do título (34 mg, 18 %). ^1H -RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 3,59 (s, 3H,

CH₃), 4,89 (bs, 2H, NH₂), 6,16 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,9 Hz), 6,37 (d, 1H, H₁₁, J = 2,5 Hz), 6,46 (dd, 1H, H₁₀, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 6,91 (d, 1H, H₈, J = 8,7 Hz), 7,70 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 11,17 (bs, 1H, NH_{uréia3}), 11,31 (bs, 1H, NH_{uréia3}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 56,4 (CH₃); 104,1 (C-4); 107,8 (C-12); 111,3 (C-10); 111,8 (C-2); 115,5 (C-9); 141,0 (C-5); 141,8 (C-11); 142,4 (C-7); 143,6 (C-8); 146,3 (C-1); 146,5 (C-3); 154,0 (C-6). LC-MS (m/z): 273 (M + H, 100).

Síntese 54

7-(5-amino-2-metilfenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



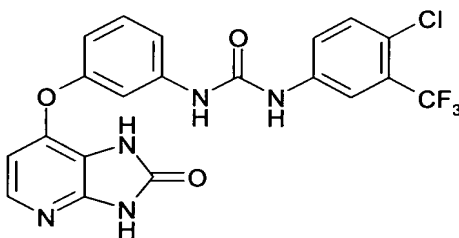
O composto foi obtido depois da purificação da reação do trifosgênio com 3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)-4-metilfenilcarbamato de butila. H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,17 (s, 3H, CH₃), 5,81 (bs, 2H, NH₂); 6,36 (s, 1H, H_{arom}), 6,80 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,2 Hz), 6,90 (s, 1H, H_{arom}), 7,20 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,8 Hz), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 9,66 (bs, 1H, NH_{Py}), 10,54 (bs, 1H, NH_{Py}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 15,5, 96,0, 111,9, 115,8, 123,7, 130,8, 130,9, 132,2, 135,8, 139,0, 143,2, 152,2, 155,7. LC-MS (m/z): 257 (M + H, 100).

(X) Síntese de Uréias a partir de Isocianatos e Aminas.

1. Uréias a partir de Intermediários de Piridoimidazolona (De acordo com o Esquema 3)

Síntese 55

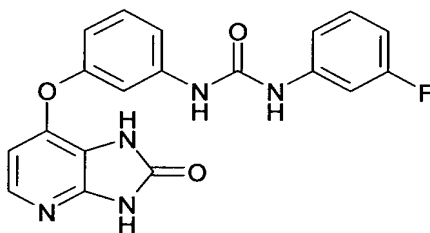
1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3678)



Método G: Uma mistura de isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenila (33 mg, 0,16 mmol) e 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmol) em THF anidro (1,5 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 14 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e resíduo sólido foi lavado com Et₂O para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (33 mg, 55 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,45 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,85 Hz), 6,78 (d, 1H, H_{arom,Ph}, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 1H, H_{arom,Ph'}, J = 7,9 Hz), 7,34 - 7,39 (m, 2H, H_{arom,Ph}), 7,55 - 7,67 (m, 2H, H_{arom,Ph+Ph'}), 7,79 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,85 Hz), 8,06 (s, 1H, H_{arom,Ph'}), 9,14 (s, 1H, NH_{uréia}), 9,29 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,23 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,42 (s, 1H, NH_{Py2}), ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,30, 109,24, 112,95, 114,68, 116,87, 117,15, 122,45, 123,18, 123,46, 123,82, 123,86, 126,70, 130,29, 141,05, 141,29, 144,75, 147,16, 152,32, 154,27, 154,83. H RMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₄ClF₃N₅O₃: 464,0737; encontrado: 464,0727.

Síntese 56

1-(3-Fluorofenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3717)



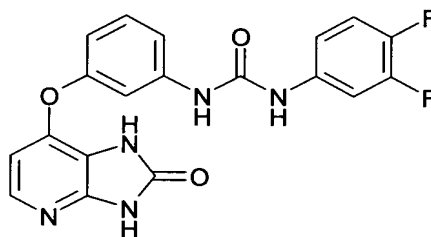
Método G foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e 3-fluoro-fenilisocianato para produzir o composto do título (10 mg, 16 %). ¹H-RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,40 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,74 - 6,79 (m, 1H, H_{arom,2'}), 7,21 (d, 1H, H_{arom,4 ou 6}, J = 8,05 Hz),

7,27 (d, 1H, $H_{\text{arom 6 ou 4}}$), 7,30 - 7,46 (m, 5H, $H_{\text{arom 4'}}$, $H_{\text{arom 5'}}$, $H_{\text{arom 6}}$, $H_{\text{arom 2}}$, $H_{\text{arom 5}}$), 7,79 (d, 1H, H_{Pyr}), 9,04 (s, 2H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,17 (s, 1H, NH_{im}), 11,37 (s, 1H, NH_{im}); MS-LC, R_f 6,84 minutos, ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3$), m/z : 380,1 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

5

Síntese 57

1-(3,4-Difluorofenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3720)

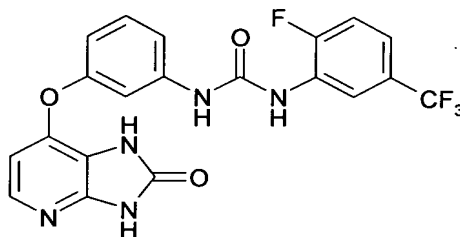


Método G foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e 3,4-difluoro-fenilisocianato para produzir o composto do título (16 mg, 23 %). ^1H -RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,45 (d, 1H, H_{Pyr} , J = 5,9), 6,76 (s, 1H, $H_{\text{arom2'}}$, J = 2,2, J = 11,05), 7,26 - 7,40 (m, 5H, $H_{\text{arom 6'}}$, $H_{\text{arom 2}}$, H_4 , $H_{\text{arom 5}}$, $H_{\text{arom 6}}$), 7,56 - 7,68 (m, 1H, $H_{\text{arom 5}}$), 7,78 (d, 1H, H_{Pyr}), 8,55 (d, 1H, $H_{\text{arom 4'}}$, J = 7,2), 9,00 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,01 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,17 (s, 1H, NH_{im}), 11,36 (s, 1H, NH_{im}); MS-LC, R_f = 7,07 minutos, ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$), m/z : 398,1 [$\text{M}^+ + 1$], 100.

15

Síntese 58

1-(6-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3721)



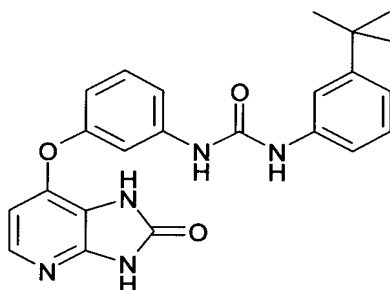
Método G foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato para produzir o composto do título (15 mg, 20 %). ^1H RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,45

20

(d, 1H, H_{Pyr} , $J = 5,9$), 6,79 (s, 1H, $H_{\text{arom}5'}$, $J = 2,1$, $J = 8,0$), 7,20 (d, 1H, $H_{\text{arom}4}$ ou 6, $J = 7,9$), 7,21 - 7,41 (m, 3H, $H_{\text{arom}3'}$, $H_{\text{arom}2}$, $H_{\text{arom}6}$ ou 4), 7,50 (t, 1H, $H_{\text{arom}5}$, $J = 10,7$), 7,79 (d, 1H, H_{Pyr}), 8,55 (d, 1H, $H_{\text{arom}4'}$, $J = 7,2$), 8,93 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,23 (s, 1H, NH_{im}), 11,42 (s, 1H, NH_{im}); MS-
 5 LC, R_f . 7,64 minutos, ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$), m/z : 448,1 [$\text{M}^+ + 1$], 100.

Síntese 59

1-(3-terc-Butil-fenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3779)



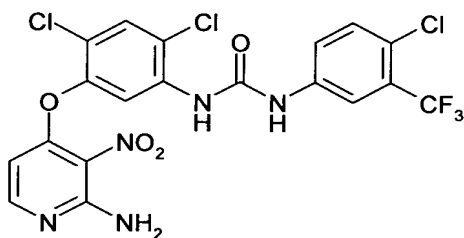
Usando Método G foi usado com 3-terc-butyl-isocianato de
 10 fenila (0,25 mmol) e 7-(4-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona
 (40 mg, 0,16 mmol), aquecido a 42° C por 18 horas, um sólido foi obtido (65
 mg, 96,8 %). ^1H -RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,26 (s, 9H, t-Bu), 6,45 (d, 1H,
 $H_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 7,18 - 7,42 (m, 8H, H_{arom}), 7,14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz),
 7,30 - 7,38 (m, 3H, H_{arom}), 7,51 - 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,79 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J =$
 15 5,9 Hz), 8,61 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 8,78 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,21 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$),
 11,41 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 5,04$ minutos, m/z : 418,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$,
 calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$. H RMS (El): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calculado para
 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$: 418,1843; encontrado: 418,1870.

(XI) Síntese de Uréias a partir de Isocianatos e Aminas.

20 2. Uréias a partir de Intermediários 2-Amino-3-nitropiridina (De acordo com o Esquema 4)

Síntese 60

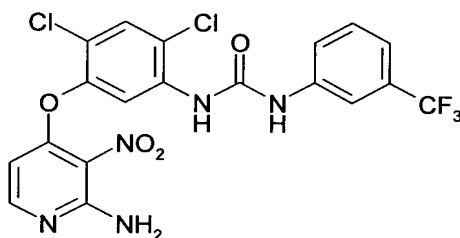
1-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia



Método G foi usado com 4-(5-amino-2,4-diclorofenóxi)-2-amino-3-nitropiridina e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila para produzir o composto do título como um pó amarelo (740 mg, 73 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,6$ Hz), 7,26 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,90 (s, 1H, H_{arom}), 8,03 (m, 2H, H_{arom} $\text{H}_{\text{Py}6}$), 8,21 (s, 1H, H_{arom}), 8,63 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,95 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$). ^{13}C -RMN (5, ppm, DMSO- d_6): 99,7 (C-4); 114,1 (C-11); 116,8 (C-); 116,9 (C-); 118,7 (C-); 119,7 (C-); 121,1 (C-); 123,1 (C-); 123,2 (C-); 123,8 (C-); 130,5 (C-); 132,2 (C-); 136,2 (C-10 ou 13); 138,5 (C-10 ou 13); 147,4 (C₆); 151,7 (C-12); 153,4 (C-5); 153,9 (C-1); 157,6 (C-3). LC-MS (m/z): 535 (M + H, 100).

Síntese 61

1-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)uréia

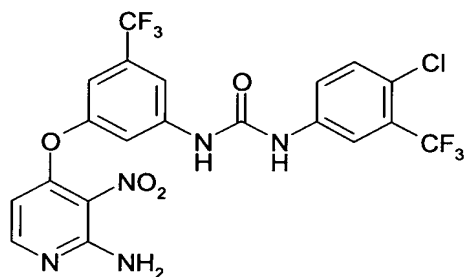


Método G foi usado com 4-(5-amino-2,4-diclorofenóxi)-2-amino-3-nitropiridina e isocianato de 3-trifluorometilfenila para produzir o composto do título como um sólido amarelo (92 mg, 58 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,6$ Hz), 7,26 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 7,35 - 7,37 (m, 1H, H_{arom}), 7,53 - 7,55 (m, 2H, H_{arom}), 7,90 (s, 1H, H_{arom}), 7,98 (s, 1H, H_{arom}), 8,03 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,6$ Hz), 8,24 (s, 1H, H_{arom}), 8,62 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 9,86 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 99,6 (C-4); 113,9 (C-11); 114,1 (C-14); 118,4 (C-2); 118,7 (C-16); 119,4 (C-7); 121,0 (C-18); 121,9 (C-

9); 125,1 (C-15); 129,5 (C-19); 130,0 (C-17); 130,4 (C-8); 136,3 (C-10); 139,7 (C-13); 147,3 (C-6); 151,7 (C-12); 153,4 (C-5); 153,8 (C-1); 157,6 (C-3). LC-MS (m/z): 501 (M + H, 100).

Síntese 62

5 1-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)uréia

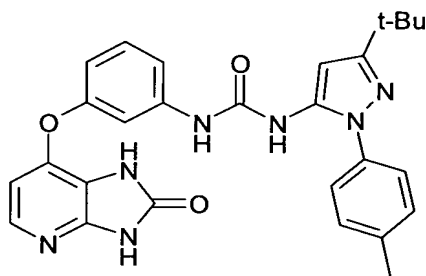


Método G foi usado com 4-(3-amino-5-(trifluorometil)-fenóxi)-3-nitropiridin-2-amina e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenila para produzir o composto do título como um pó amarelo (262 mg, 98 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,17 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,6 Hz), 7,19 - (m, 1H, H_{arom}), 7,28 (bs, 2H, NH_{py}), 7,56 (s, 1H, H_{arom}), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,7 Hz), 7,68 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz), 7,80 (s, 1H, H_{arom}), 8,07 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,3 Hz), 8,08 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 9,43 (bs, 2H, NH_{uréia}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 101,5 (C-4); 109,9 (C-11); 111,6 (C-9); 113,0 (C-7); 117,1 (C-15); 117,2 (C-2); 122,2 (C-17); 122,8 (C-16); 123,5 (C-19); 124,4 (C-10); 126,6 (C-20); 131,0 (C-12); 131,9 (C-18); 138,7 (C-14); 142,1 (C-8); 152,2 (C-13); 153,5 (C-5); 153,9 (C-1); 154,4 (C-6); 157,8 (C-3). LC-MS (m/z): 536 (M + H, 100).

(XII) Síntese de Uréias a partir de Carbamatos ativados e Aminas (De acordo com o Esquema 3)

Síntese 63

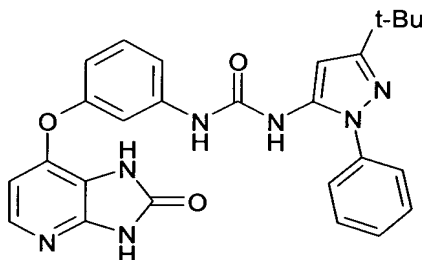
1-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3683)



Método J: Uma solução de 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenila (67 mg, 0,20 mmol) e 7-(4-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmol) em DMSO anidro (1 ml) foi aquecida a 85° C por 2 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a solução foi diluída com EtOAc (10 ml) e esta camada foi lavada duas vezes com H₂O e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada em MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi lavado com Et₂O, para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (33 mg, 51 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,25 (s, 9H, t-Bu), 2,35 (s, 3H, CH₃), 6,32 (s, 1H, H_{Pyz,4}), 6,42 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,74 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,14 (d, 2H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,39 (m, 6H, H_{arom}), 7,77 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 8,52 (bs, 1H, NH_{uréia}), 9,33 (bs, 1H, NH_{uréia}), 11,26 (bs, 2H, NH_{Py3}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 20,58, 30,20, 31,99, 95,32, 106,30, 108,70, 112,71, 113,74, 114,14, 124,28, 129,63, 130,27, 136,07, 136,72, 136,94, 141,21, 144,69, 147,29, 151,52, 154,33, 154,41, 154,90, 160,49. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₇H₂₈N₇O₃: 498,2254; encontrado: 498,2247.

Síntese 64

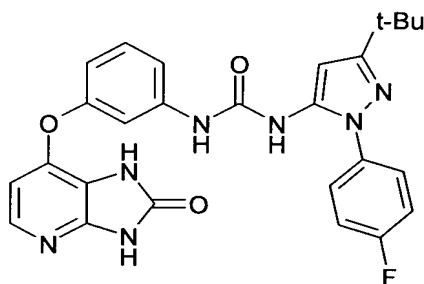
1-(3-terc-Butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3741)



Método J foi usado com 3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenila (84 mg, 0,30 mmol) e 7-(4-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-4-piridin-2(3H)-ona (50 mg, 0,21 mmol), aquecido a 42° C por 18 horas, um sólido foi obtido (39 mg, 41,3 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,27 (s, 9H, t-Bu), 6,35 (s, 1H, H_{Pyz,4}), 6,44 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,75 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2,4 Hz, J = 8,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, H_{arom}, J = 1,1 Hz, J = 8,0 Hz), 7,30 - 7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,38 - 7,42 (m, 1H, H_{arom}), 7,51 - 7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,39 (s, 1H, NH_{uréia}), 9,17 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,15 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,15 (s, 1H, NH^{Py}₉). LC-MS, t_R=4,80 minutos, m/z: 484,20 (M + H)⁺, calculado para C₂₆H₂₆N₇O₃. H RMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₆H₂₆N₇O₃: 448,2097; encontrado: 480,2094.

Síntese 65

1-(3-terc-Butil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-13] piridin-7-ilóxi)fenil)uréia (CJS 3742)



O Método J foi usado com 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenila (106 mg, 0,30 mmol) e 7-(4-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-N-piridin-2(3H)-ona (50 mg, 0,21 mmol), aquecido a 42° C por 18 horas, um sólido foi obtido (55 mg, 52,1 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,26 (s, 9H, t-Bu), 6,33 (s, 1H, H_{pyz,4}), 6,43 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,75 (dd, 1H, H_{arom}, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz), 7,14 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,1 Hz), 7,30 - 7,38 (m, 3H, H_{arom}), 7,51 - 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,43 (s, 1H, NH_{uréia}), 9,20 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,21 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,41 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 4,80 minutos, m/z: 502,20 (M + H)⁺, calculado para C₂₆H₂₅N₇O₃F. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₆H₂₅N₇O₃F:

502,2003; encontrado: 502,2011.

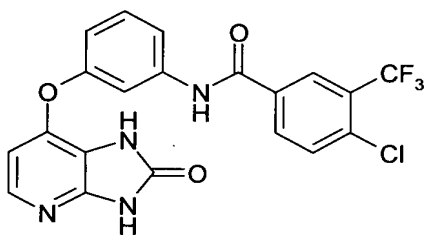
(XIII) Síntese de Amidas.

1. Amidas a partir de Intermediários de Piridoimidazolona (De acordo com o Esquema 3)

5

Síntese 66

4-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (CJS 3685)



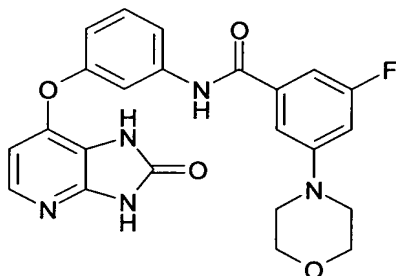
Método H: 7-(3-Aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-

2(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmol) e trietilamina (22,3 μ l, 0,16 mmol) foram
 10 misturados em THF seco (5 ml) e cloreto de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoíla (39,0 mg, 0,16 mmol) foi adicionado. Esta mistura foi aquecida ao refluxo por 20 h e subseqüentemente o solvente foi removido a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em acetona (2 ml) e na adição de água um sólido precipitou. Este sólido foi coletado, lavado com água (2 x 2 ml) e
 15 Et₂O (2 x 2 ml) e secado para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (26 mg, 45 %). ¹H-RMN (δ , ppm, DMSO-d₆): ¹H-RMN (δ , ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 6,94 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 7,45 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,57 - 7,67 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 7,88 - 7,93 (m, 1H, H_{arom}), 8,24 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz),
 20 8,36 (s, 1H, H_{arom}), 10,60 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py2}), ¹³C-RMN (δ , ppm, DMSO-d₆): 106,65, 110,85, 113,82, 114,85, 116,40, 122,61, 126,66, 127,07, 130,28, 131,95, 133,39, 133,92, 134,03, 140,33, 141,35, 144,50, 147,18, 154,21, 154,81, 163,32. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃ClF₃N₄O₃: 449,0628; encontrado: 444,0627.

25

Síntese 67

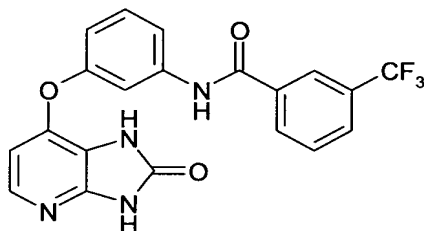
3-Fluoro-5-morfolino-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzamida (CJS 3686)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-fluoro-5-morfolino-benzoíla para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (38 mg, 65 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,22 (m, 4H, CH₂N), 3,74 (m, 4H, CH₂O), 6,48 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1H, H_{arom}, J = 10,5 Hz), 7,11 (d, 1H, H_{arom}, J = 9,0 Hz), 7,26 (s, 1H, H_{arom,Ph'}), 7,42 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 7,61 -7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 2H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 10,28 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 47,76, 65,85, 104,17, 104,41, 106,58, 109,73, 110,86, 113,75, 114,57, 116,35, 130,16, 137,05, 140,61, 141,35, 144,60, 147,15, 152,65, 154,21, 154,73, 162,98, 164,81. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₂₁FN₆O₄: 450,1578; encontrado: 450,1571.

Síntese 68

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (CJS 3687)

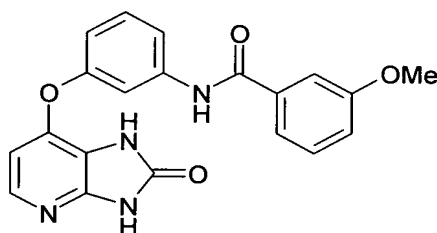


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-(trifluorometil)benzoíla para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (17 mg, 32

5
10
%). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,44 (ps t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,62 (s, 1H, H_{arom} , 7,66 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,72 - 7,82 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom}+\text{Py},6}$), 7,96 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 8,26 (s, 1H, H_{arom}), 10,55 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 106,62, 110,87, 113,79, 114,73, 116,37, 123,93, 124,26, 128,28, 129,19, 129,75, 130,25, 131,85, 135,54, 140,48, 141,35, 144,55, 147,17, 154,21, 154,78, 164,22. HRMS (EI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 415,1018; encontrado: 415,1010.

Síntese 69

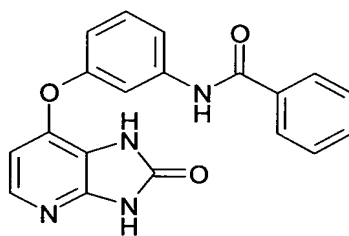
3-Metóxi-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil) benzamida (CJS 3688)



15
20
O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-metóxi-benzoíla para produzir o composto do título como um sólido marrom (21 mg, 40 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,83 (s, 3H, OMe), 6,49 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,8$ Hz), 6,90 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,48$ Hz), 7,16 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,52$ Hz), 7,39 - 7,49 (m, 3H, H_{arom}), 7,52 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,61$ Hz), 7,62 - 7,68 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,44$ Hz), 10,31 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$).

Síntese 70

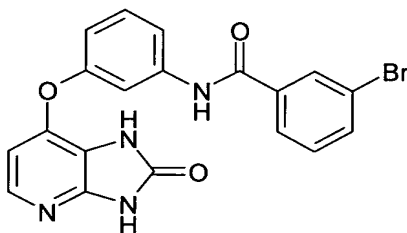
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil) benzamida (CJS 3689)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de benzoíla para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (37 mg, 82 %). ¹H-RMN (□, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,90 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,42 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,51 - 7,68 (m, 5H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,93 (d, 2H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 10,35 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (□, ppm, DMSO-d₆): 106,56, 110,71, 114,34, 116,20, 127,64, 128,37, 129,32, 130,13, 131,69, 134,68, 140,88, 141,26, 144,65, 147,10, 154,19, 154,69, 165,72. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₁₉H₁₅N₄O₃: 347,1144; encontrado: 347,1140.

Síntese 71

3-Bromo-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzamida (CJS 3690)



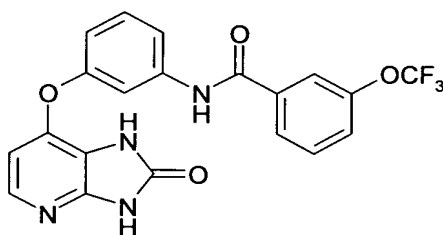
O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-bromo-benzoíla para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (50 mg, 73 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,92 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,43 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,48 (m, 1H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,66 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,78 - 7,84 (m, 2H, H_{arom+Py,6}), 7,93 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,12 (s, 1H, H_{arom}), 10,45 (s, 1H, NH_{amida}), 11,23 (s, 1H,

NH_{Py3}), 11,44 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,58, 110,82, 113,83, 114,62, 116,32, 121,66, 126,87, 128,24, 130,65, 130,87, 131,71, 136,80, 140,56, 141,08, 144,67, 147,00, 154,17, 154,68, 164,13. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₁₉H₁₄BrN₄O₃: 425,0249; encontrado: 425,0248.

5

Síntese 72

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3695)



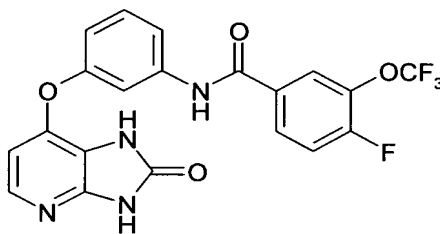
O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-(trifluorometóxi)benzoíla para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (36 mg, 64 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 6,93 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,0 Hz), 7,44 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,64 - 7,69 (m, 3H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 10,47 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,61, 110,86, 113,78, 114,72, 116,36, 120,05, 121,07, 124,17, 126,80, 130,23, 130,64, 136,83, 140,47, 141,35, 144,55, 147,17, 148,28, 154,21, 154,76, 164,03. HRMS (EI): m/z [M H] calculado para C₂₀H₁₄F₃N₄O₄: 431,0967; encontrado: 431,0968.

15

Síntese 73

4-Fluoro-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida (CJS 3696)

20

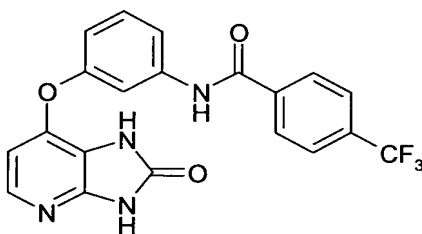


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 4-fluoro-3-(trifluorometóxi) benzoíla para produzir o composto do título como um sólido marrom (25 mg, 43 %).

¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 6,93 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,59 (s, 1H, H_{arom}), 7,63 (d, 1H, H_{arom}, J = 9,0 Hz), 7,70 (t, 1H, H_{arom}, J = 9,0 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 8,06 - 8,13 (m, 2H, H_{arom}), 10,47 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}).

Síntese 74

10 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ylóxi)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida (CJS 3697)

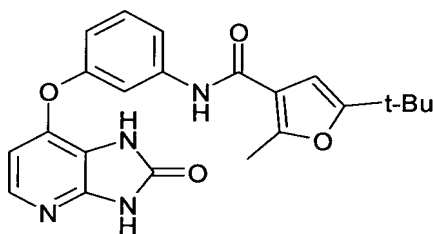


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 4-(trifluorometil)benzoíla para produzir o composto do título como um sólido marrom (33 mg, 61 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,93 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,0 Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,64 - 7,68 (m, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,91 (d, 2H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,12 (d, 2H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 10,55 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py2}).

20

Síntese 75

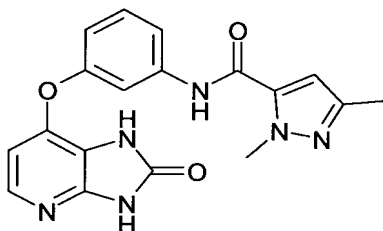
5-terc-Butil-2-metil-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)furano-3-carboxamida (CJS 3722)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 5-terc-butil-2-metilfurano-3-carbonila para produzir o composto do título (25 mg, 29 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,25 (s, 9H, t-Bu), 3,29 (s, 3H, Me), 6,47 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,64 (s, 1H, H_{fur}), 6,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,38 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,57 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,79 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 9,68 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py2}). HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₂H₂₃N₄O₄: 407,1719; encontrado: 407,1721.

Síntese 76

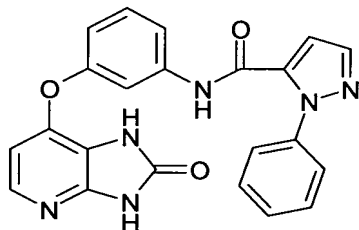
1,3-Dimetil-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi) fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (CJS 3724)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonila para produzir o composto do título (20 mg, 26 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,19 (s, 3H, Me_{pirrazol,3}), 3,98 (s, 3H, Me_{pirrazol,1}), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,81 (s, 1H, H_{pirrazol}), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,41 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,56 (s, 1H, H_{arom}), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 10,19 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₁₈H₁₇N₆O₃: 365,1362; encontrado: 365,1356.

Síntese 77

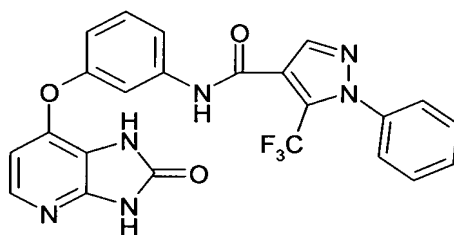
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (CJS 3725)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 1-fenil-1H-pirazol-5-carbonila para produzir o composto do título (15 mg, 17 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,47 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,89 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,06 (d, 1H, H_{pirrazol}, J = 2,1 Hz), 7,37 - 7,49 (m, 7H, H_{arom}), 7,53 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,78 - 7,81 (m, 2H, H_{pirrazol+Py,6}), 10,64 (s, 1H, NH_{amida}), 11,16 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py2}). HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₂H₁₇N₆O₃: 413,1362; encontrado: 413,1366.

Síntese 78

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (CJS 3726)

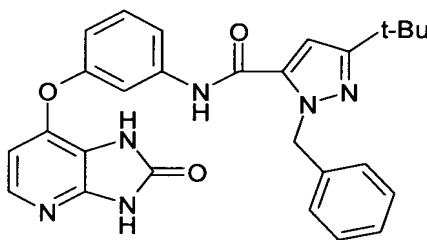


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonila para produzir o composto do título (28 mg, 28 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,92 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,43 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,51 - 7,63 (m, 7H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 8,29 (s, 1H, H_{pirrazol}), 10,63 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para

$C_{23}H_{16}N_6O_3F_3$: 481,1236; encontrado: 481,1229.

Síntese 79

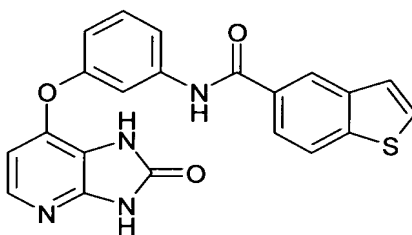
1-Benzil-3-terc-butil-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (CJS 3727)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 1-benzil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-carbonila para produzir o composto do título (40 mg, 39 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,29 (s, 9H, t-Bu), 5,67 (s, 2H, CH_2), 6,47 (d, 1H, $H_{Py,5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,00 (s, 1H, $H_{pirazol}$), 7,11 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,22 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 7,11 (t, 2H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,40 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,48 - 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,79 (d, 1H, $H_{Py,6}$, $J = 6,0$ Hz), 10,23 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py2}). HRMS (EI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_{27}H_{27}N_6O_3$: 483,2145; encontrado: 483,2145.

Síntese 80

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida (CJS 3728)



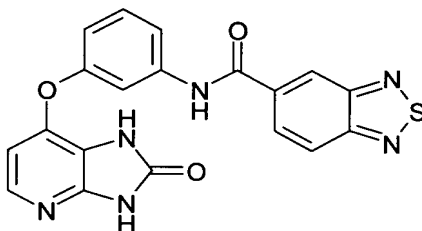
O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de benzo[b]tiofeno-5-carbonila para produzir o composto do título (25 mg, 30 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $H_{Py,5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 7,43 (t, 1H,

H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,60 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,0$ Hz), 7,67 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,5$ Hz), 7,81 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 7,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,0$ Hz), 7,91 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,15 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,49 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1,5$ Hz), 10,44 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$).

5 HRMS (EI): m/z $[M + H]$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: 403,0865; encontrado: 403,0867.

Síntese 81

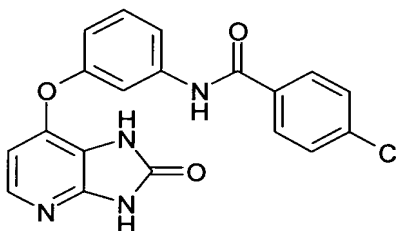
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzo[c]
[1,2,5]tiadiazol-5-carboxamida (CJS 3729)



10 O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo
[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-carbonila
para produzir o composto do título (28 mg, 33 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO-
 d_6): 6,51 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 6,95 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,46 (t, 1H,
 H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,0$ Hz), 7,71 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$
15 Hz), 7,82 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 7,91 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,15 - 8,23
(m, 2H, H_{arom}), 8,73 (s, 1H, H_{arom}), 10,68 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H,
 $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). HRMS (EI): m/z $[M + H]$ calculado para
 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 405,0770; encontrado: 405,0772.

Síntese 82

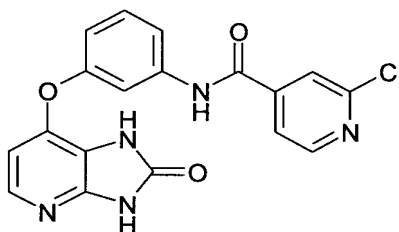
20 4-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-
benzamida (CJS 3730)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 4-clorobenzoíla para produzir o composto do título (11 mg, 15 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,49 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,42 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,59 - 7,63 (m, 3H, H_{arom}), 7,65 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,80 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 7,96 (d, 2H, H_{arom} , $J = 9,0$ Hz), 10,40 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). HRMS (EI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$: 381,0754; encontrado: 381,0753.

Síntese 83

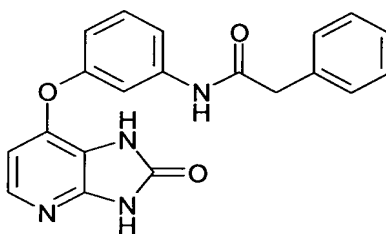
2-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)isonicotinamida (CJS 3731)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-ID]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-cloroisonicotinoíla para produzir o composto do título (39 mg, 49 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 6,96 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,59 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,0$ Hz), 7,64 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,82 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 7,85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,0$ Hz), 7,97 (s, 1H, H_{arom}), 7,61 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,0$ Hz), 10,66 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,42 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). HRMS (EI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{Cl}$: 382,0707; encontrado: 382,0702.

Síntese 84

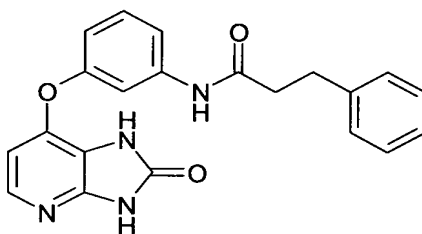
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-fenil-acetamida (CJS 3732)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-fenilacetila para produzir o composto do título (11 mg, 15 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,62 (s, 2H, CH_2), 6,45 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},3}$, $J = 6,0$ Hz), 6,83 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,22 - 7,47 (m, 8H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 10,28 (s, 1H, NH_{amida}), 11,15 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,37 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). HRMS (EI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 361,1301; encontrado: 361,1299.

Síntese 85

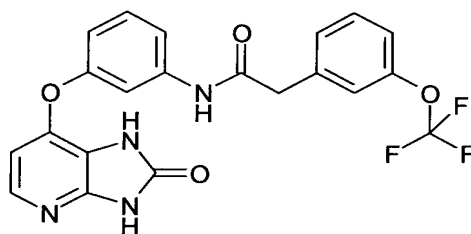
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-fenilpropanamida (CJS 3733)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-fenilpropanoíla para produzir o composto do título (15 mg, 19 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,61 (t, 2H, CH_2 , $J = 8,0$ Hz), 2,89 (t, 2H, CH_2 , $J = 8,0$ Hz), 6,45 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,82 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,16 - 7,44 (m, 8H, H_{arom}), 7,79 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 10,02 (s, 1H, NH_{amida}), 11,16 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,37 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). HRMS (EI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$: 375,1457; encontrado: 375,1469.

Síntese 86

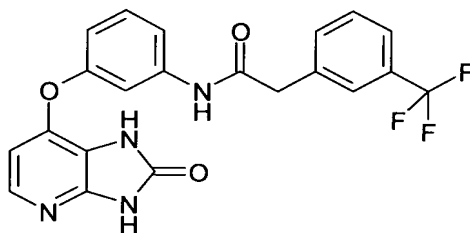
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-(3-trifluorometoxifenil) acetamida (CJS 3735)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-1A-piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-(3-trifluorometoxifenil)acetila para produzir o composto do título (22 mg, 23,5 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,71 (s, 2H, CH_2), 6,43 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,83 - 6,86 (m, 1H, H_{arom}), 7,24 - 7,47 (m, 8H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,37 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,42 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 4,65$ minutos, m/z : 445,04 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$. HRMS (EI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$: 445,1124; encontrado: 445,1107.

Síntese 87

10 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-(3-trifluorometilfenil) acetamida (CJS 3736)

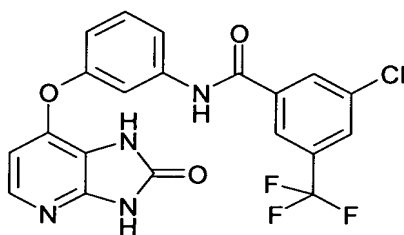


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]-piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-(3-trifluorometilfenil)-acetila para produzir o composto do título (30 mg, 33,3 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,77 (s, 2H, CH_2), 6,43 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,83 - 6,86 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 - 7,64 (m, 7H, H_{arom}), 7,67 (s, 1H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,39 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,42 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 4,56$ minutos, m/z : 429,05 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$. HRMS (EI): m/z [M calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$: 429,1175; encontrado: 429,1175.

Síntese 88

20 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-

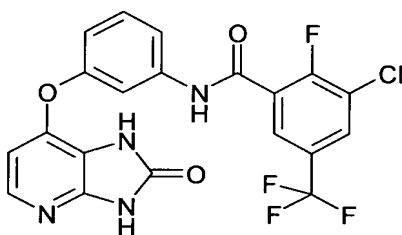
trifluorometil-5-cloro-benzamida (CJS 3743)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-trifluorometil-5-clorobenzoíla para produzir o composto do título (28 mg, 29,8 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,94 - 6,96 (m, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,2 Hz), 7,59 (s, 1H, H_{arom-2}), 7,63 - 7,65 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,12 (s, 1H, H_{arom'}), 8,22 (s, 1H, H_{arom'}), 8,30 (s, 1H, H_{arom'}), 10,60 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 5,07 minutos, m/z: 448,06 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₃N₄O₃F₃Cl. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃N₄O₃F₃Cl: 449,0628; encontrado: 449,0619.

Síntese 89

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-fluoro-3-trifluorometil-5-cloro-benzamida (CJS 3744)

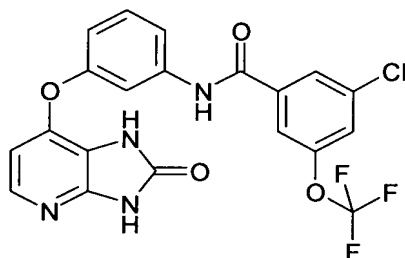


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-fluoro-3-cloro-5-trifluorometilbenzoíla para produzir o composto do título (17 mg, 17,3 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,51 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,94 - 6,96 (m, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,1 Hz), 7,59 (s, 1H, H_{arom-2}), 7,51 - 7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,05 - 8,06 (m, 1H, H_{arom2'}), 8,28 - 8,30 (m, 1H, H_{arom4'} ou 2'), 10,79 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,39

(s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 4,89 minutos, m/z: 467,05 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₂N₄O₃F₄Cl. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₂N₄O₃F₄Cl: 467,0536; encontrado: 467,0537.

Síntese 90

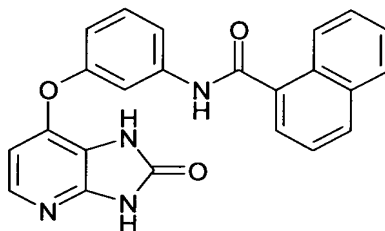
5 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-trifluorometóxi-5-cloro-benzamida (CJS 3745)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-trifluorometóxi-5-clorobenzoíla para produzir o composto do título (38 mg, 38,9 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,93 - 6,96 (m, 1H, H_{arom}), 7,44 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,0 Hz), 7,58 (s, 1H, H_{arom-2}), 7,63 - 7,65 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,82 (m, 1H, H_{arom'}), 7,86 (m, 1H, H_{arom'}), 8,08 (t, 1H, H_{arom'}, J = 1,6 Hz), 10,53 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 5,13 minutos, m/z: 467,05 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₃Cl. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₃Cl: 465,0585; encontrado: 465,0583.

Síntese 91

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-1-naftoil-amida (CJS 3747)



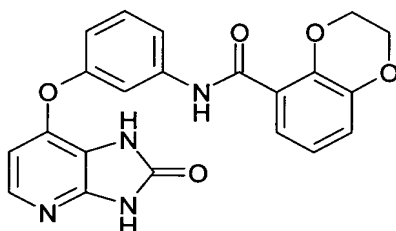
20

O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-

imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 1-naftoíla para produzir o composto do título (37 mg, 44,4 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,41 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,52 (d, 1H, H_{arom}), 6,90 - 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 7,05 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,43 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom}-5}$, $J = 8,4$ Hz), 7,56 - 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,74 - 7,76 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 8,00 - 8,02 (m, 1H, H_{arom}), 8,08 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,15 - 8,18 (m, 1H, H_{arom}), 10,68 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}5}$). LC-MS, $t_R = 4,36$ minutos, m/z : 397,13 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$. HRMS (EI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 397,1301; encontrado: 397,1300.

Síntese 92

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-5-(2,3-diidrobenzo[b]-1,4-dioxinoil)amida (CJS 3748)

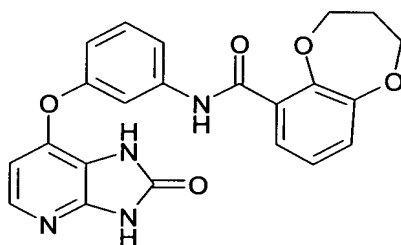


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2,3-diidrobenzo-[b]-1,4-dioxino-5-carbonila para produzir o composto do título (21 mg, 24,7 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 4,29 (t, 2H, CH_2 , $J = 2,6$ Hz), 4,35 (t, 2H, CH_2), 6,47 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,88 - 6,89 (m, 1H, H_{arom}), 6,90 - 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 6,99 - 7,01 (m, 1H, H_{arom}), 7,10 - 7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom}-5}$, $J = 8,2$ Hz), 7,61 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom}-2}$), 7,80 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,21 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,37 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 4,17$ minutos, m/z : 405,12 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_6$. HRMS (EI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_6$: 405,1199; encontrado: 404,1203.

Síntese 93

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-6-(3,4-diidro-

2H-benzo[b][1,4]-dioxepinoil)amida (CJS 3749)

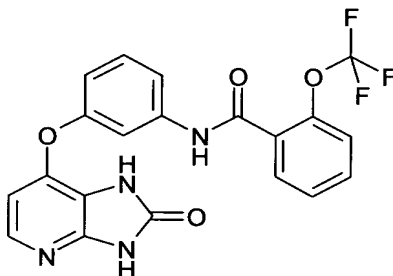


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3,4-diidro-2H-benzo-[b] [1,4]-dioxepino-6-carbonila para produzir o composto do título (26 mg, 29,5 %).

¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 4,01 (m, 2H, CH₂), 4,29 (t, 2H, CH₂, J = 5,3 Hz), 4,35 (t, 2H, CH₂), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,86 - 6,88 (m, 1H, H_{arom}), 7,04 (t, 1H, H_{arom-3'}, J = 6,5 Hz), 7,09 - 7,11 (m, 1H, H_{arom}), 7,16 - 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,2 Hz), 7,54 - 7,56 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom-2}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,31 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 4,26 minutos, m/z: 419,13 (M + H)⁺, calculado para C₂₂H₁₉N₄O₅. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₂H₁₉N₄O₅: 419,1355; encontrado: 419,1353.

Síntese 94

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-trifluorometóxi-benzamida (CJS 3751)

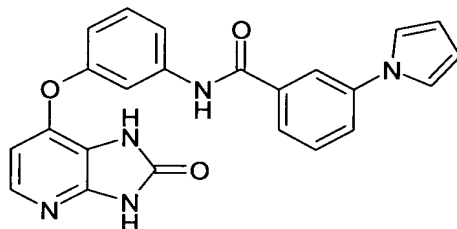


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-trifluorometóxi-benzoíla para produzir o composto do título (24 mg, 22,2 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 6,88 - 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,48 - 7,71 (m, 6H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,59 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H,

NH_{Py7}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 4,24 minutos, m/z : 431,09 ($M + H$)⁺, calculado para C₂₀H₁₄N₄O₄F₃. HRMS (EI): m/z [$M + H$] calculado para C₂₀H₁₄N₄O₄F₃: 431,0967; encontrado: 431,0966.

Síntese 95

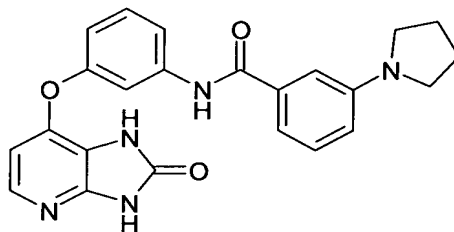
- 5 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-N-pirolil-benzamida (CJS 3752)



- O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-N-pirolil-benzoíla para produzir o composto do título (24 mg, 23,3 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 6,91 - 6,93 (m, 1H, H_{arom}), 7,42 - 7,46 (m, 3H, H_{arom}), 7,60 - 7,65 (m, 4H, H_{arom}), 7,67 - 8,05 (m, 3H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,06 (d, 1H, H_{arom}, J = 1,7 Hz), 10,41 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 4,33 minutos, m/z : 412,14 ($M + H$)⁺, calculado para C₂₃H₁₆N₆O₃. HRMS (EI): m/z [$M + H$] calculado para C₂₃H₁₈N₅O₃: 412,1410; encontrado: 412,1404.

Síntese 96

- N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-N-pirolidil-benzamida (CJS 3753)

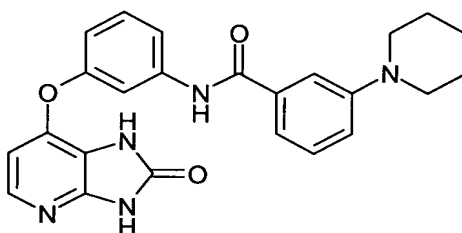


- O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-N-pirolidil-benzoíla para produzir o composto do título (22 mg, 25,1 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆):

1,96 - 1,99 (m, 4H, CH₂), 3,27 - 3,29 (m, 4H, CH₂), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,71 - 6,73 (m, 1H, H_{arom}), 6,87 - 6,89 (m, 1H, H_{arom}), 7,06 (m, 1H, H_{arom}), 7,12 - 7,14 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,40 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,20 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py3}). LC-MS, t_R = 4,72 minutos, m/z: 416,17 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₂N₅O₃. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₂₂N₅O₃: 416,1723; encontrado: 416,1720.

Síntese 97

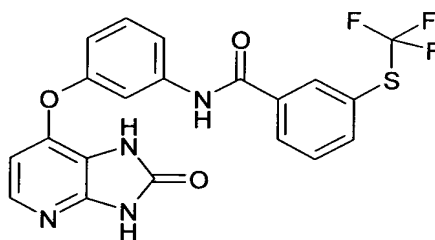
10 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-N-piperidinil-benzamida (CJS 3754)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-N-piperidinil-benzoíla para produzir o composto do título (23 mg, 25,5 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,61 - 1,63 (m, 4H, CH₂), 3,07 - 3,09 (m, 2H, CH₂), 3,19 - 3,22 (m, 4H, CH₂), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,87 - 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,12 - 7,14 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 - 7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,39 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 - 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,23 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py9}). LC-MS, t_R = 3,84 minutos, m/z: 430,18 (M + H)⁺, calculado para C₂₄H₂₄N₅O₃. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₄H₂₄N₅O₃: 430,1884; encontrado: 430,1887.

Síntese 98

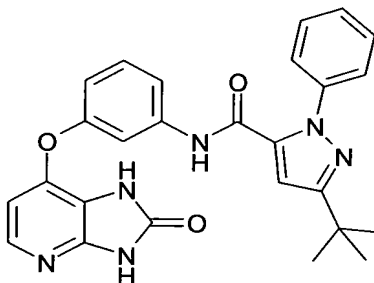
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-trifluorometiltio-benzamida (CJS 3756)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-trifluorometiltio-benzoíla para produzir o composto do título (16 mg, 17,0 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,49 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 6,93 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 0,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,62 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,1$ Hz), 7,66 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 1,1$ Hz, $J = 8,2$ Hz), 7,71 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 7,81 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 7,94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 8,16 (m, 1H, H_{arom}), 8,26 (s, 1H, H_{arom}), 10,50 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NkPy}9$). LC-MS, $t_R = 4,87$ minutos, m/z : 447,07 ($M + H$) $^+$, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3$. HRMS (EI): m/z [$M + H$] calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3$: 447,0739; encontrado: 447,0743.

Síntese 99

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-5-(1-N-fenil-3-terc-butil)-pirazolil-amida (CJS 3757)

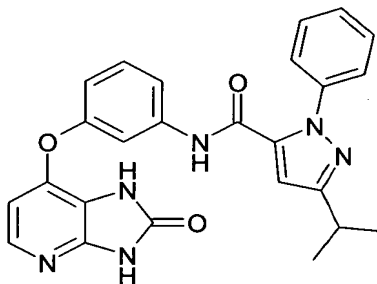


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 5-(1-N-fenil-3-terc-butil)-pirazolil carbonila para produzir o composto do título (19 mg, 19,3 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,16 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 6,47 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 6,75 (s, 1H, H_{pirazol}), 6,84 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2,0$ Hz, $J = 8,2$ Hz), 7,36 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,50 - 7,57 (m, 5H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,70 - 7,72 (m, 1H,

H_{arom}), 7,78 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,18 (s, 1H, NH_{amida}), 11,16 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,37 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 7,80$ minutos, m/z : 469,19 ($M + H$)⁺, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$.

Síntese 100

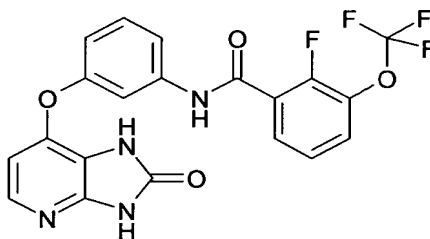
- 5 N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-5-(1-N-fenil-3-isopropil)-pirazolil-amida (CJS 3758)



- O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 5-(1-N-fenil-3-isopropil)-pirazolilcarbonila para produzir o composto do título (11 mg, 11,5 %). ¹H-
- 10 RMN (6, ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,14 (s, 3H, CH_3), 1,15 (s, 3H, CH_3), 2,99 (t, 1H, CH), 6,48 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 6,81 (s, 1H, H_{pirazol}), 6,84 - 6,87 (m, 1H, H_{arom}), 7,38 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,54 - 7,60 (m, 5H, H_{arom}), 7,68 (s, 1H, H_{arom}), 7,70 - 7,72 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,18 (s, 1H, NH_{amida}), 11,17 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,37 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 4,91$
- 15 minutos, m/z : 455,18 ($M + H$)⁺, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$: 455,18,32; encontrado: 455,1832.

Síntese 101

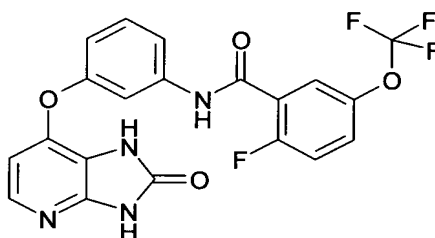
- N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-fluoro-3-trifluorometóxi-benzamida (CJS 3759)



[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-fluoro-3-trifluorometóxi-benzoíla para produzir o composto do título (11 mg, 11,7 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $H_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,91 - 6,94 (m, H_{arom}), 7,43 - 7,46 (m, 3H, H_{arom}), 7,53 - 7,55 (m, 2H, H_{arom}), 7,70 - 7,74 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,70 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 4,62$ minutos, m/z : 449,08 ($M + H$) $^+$, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_4$. HRMS (EI): m/z $[M + H]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_4$: 449,0873; encontrado: 449,0879.

Síntese 102

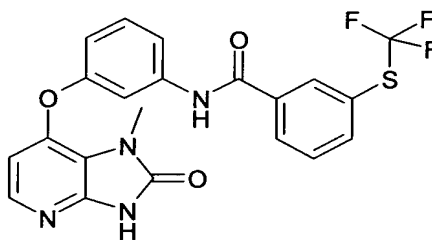
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-fluoro-5-trifluorometóxi-benzamida (CJS 3760)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 2-fluoro-5-trifluorometóxi-benzoíla para produzir o composto do título (11 mg, 11,7 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 6,91 - 6,94 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,50 - 7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 - 7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,65 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}7}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 4,65$ minutos, m/z : 449,08 ($M + H$) $^+$, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_4$. HRMS (EI): m/z $[M + H]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_4$: 449,0873; encontrado: 449,0873.

Síntese 103

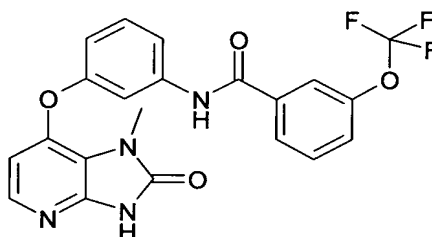
N-(3-(1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-trifluorometiltio-benzamida (CJS 3767)



O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-1-metil-2(3H)-ona e cloreto de 3-trifluorometiltio-benzoíla para produzir o composto do título (21 mg, 25,4 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,42 (s, 1H, CH_3N), 6,57 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,49 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 0,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,63 - 7,65 (m, 2H, H_{arom}), 7,71 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 7,86 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 7,94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 8,16 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,26 (s, 1H, H_{arom}), 10,51 (s, 1H, NH_{amida}), 11,66 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 5,16$ minutos, m/z : 460,08 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$.

Síntese 104

N-(3-(1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-trifluorometóxi-benzamida (CJS 3768)

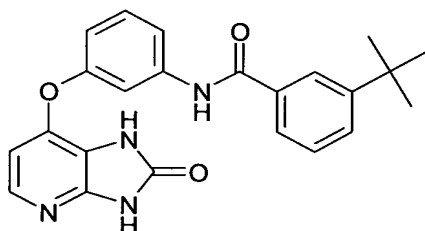


O Método H foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]-piridin-1-metil-2(3H)-ona e cloreto de 3-trifluorometóxi-benzoíla para produzir o composto do título (32 mg, 40,0 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,41 (s, 1H, CH_3N), 6,57 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 6,49 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 0,8$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,58 - 7,61 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,85 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 10,47 (s, 1H, NH_{amida}), 11,66 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}9}$). LC-MS, $t_R = 5,16$ minutos, m/z : 445,11 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$. HRMS (EI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$:

445,1124; encontrado: 445,1135.

Síntese 105

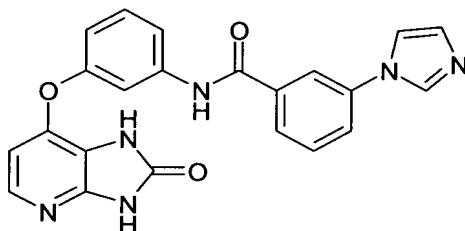
3-terc-butil-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)
fenil)benzamida (CJS 3902)



5 O Método H foi usado com 7-(3-Aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-terc-butilbenzoíla para produzir o composto do título como um sólido rosa claro (90 mg, 54 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,32 (s, 9H, ^tBu), 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 6,7 Hz), 7,41 - 7,46 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 - 7,66 (m, 3H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,89 (s, 1H, H_{arom}'), 10,35 (s, 1H, NH_{amida}), 11,26 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,44 (s, 1H, NH_{uréia}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 30,98 (C(CH₃)₃), 34,55 (C(CH₃)₃), 106,41, 110,83, 113,60, 114,40, 116,31, 124,30, 124,78, 128,09, 128,67, 130,11, 134,42, 140,84, 141,31, 144,67, 147,06, 150,90, 154,17, 154,58, 15
166,06. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃: 403,1765; encontrado: 403,1762.

Síntese 106

3-(1H-imidazol-1-il)-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzamida (CJS 3900)

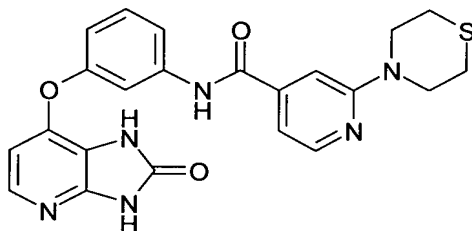


20 Método H2: 7-(3-Aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (100 mg, 0,413 mmol) e diisopropiletilamina (71 μl, 0,413 mmol)

foram misturados em DMF seco (3,3 ml). Depois, esta solução foi adicionada à mistura de ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzóico (71 mg, 0,375 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (64 mg, 0,413 mmol) e diisopropil-carbodiimida (65 µl, 0,413 mmol) em DMF seco (7,5 ml) sob agitação. Esta mistura foi agitada por 60 horas e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia (eluente: EtOAc/EtOH 1/0 até 95/5) e o composto do título foi obtido como um sólido branco (21 mg, 14 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,93 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 8,1 Hz, J = 2,4 Hz, J = 0,7 Hz), 7,15 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,63 - 7,67 (m, 3H, H_{arom}), 7,81 - 7,84 (m, 2H, H_{arom}), 7,87 - 7,90 (m, 2H, H_{arom}), 8,15 (s, 1H, H_{arom}), 8,34 (s, 1H, H_{arom}), 10,43 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,39 (s, 1H, NH_{uréia}). HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₂H₁₆N₆O₃: 413,1357, encontrado: 413,1357.

Síntese 107

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-tiomorfolinoisonicotinamida (CJS 3901)



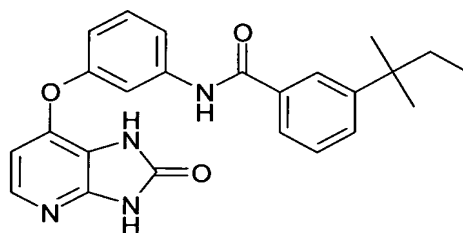
O Método H2 foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona e ácido 2-tiomorfolinoisonicotínico para produzir o composto do título como um sólido rosa claro (93 mg, 50 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,62 (d, 4H, H_{Tiomorf}, J = 7,2 Hz), 3,96 (d, 4H, H_{Tiomorf}, J = 7,2 Hz), 6,49 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 6,93 (dd, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz, J = 1,8 Hz), 7,01 (d, H_{arom}, J = 5,1 Hz), 7,19 (s, 1H, H_{arom}), 7,43 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,60 - 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,25 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,1 Hz), 10,39 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,39 (s, 1H, NH_{uréia}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 25,18 (C_{Tiomorf}), 47,14 (C_{Tiomorf}),

105,01, 106,50, 110,05, 110,75, 113,67, 114,63, 116,26, 130,08, 140,24, 141,28, 143,63, 144,42, 147,04, 148,30, 154,08, 154,64, 158,13, 164,81. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para $C_{22}H_{20}N_6O_3S$: 449,1390, encontrado: 449,1396. .

5

Síntese 108

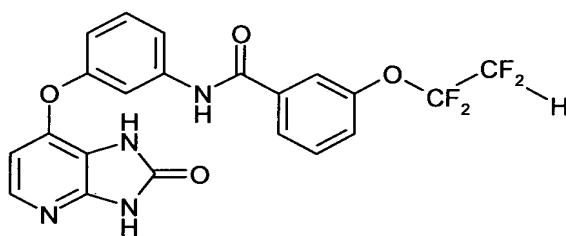
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-terc-pentilbenzamida (CJS 3903)



O Método H2 foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e ácido 3-terc-pentilbenzóico para produzir o
 10 composto do título como um sólido rosa claro (54 mg, 31 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 0,63 (t, 3H, CH_{3Et} , $J = 7,4$ Hz), 1,29 (s, 6H, CH_{3Me}), 1,66 (q, 2H, CH_{2Et} , $J = 7,4$ Hz), 6,49 (d, 1H, $H_{Py,6}$, $J = 5,9$ Hz), 6,90 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,4$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,41 - 7,47 (m, 2H, H_{arom}), 7,56 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 7,65 - 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz) 7,81 (d, 1H, $H_{Py,6}$, $J = 5,9$ Hz), 7,84 (s, 1H, H_{arom}), 10,30 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, $NH_{uréia}$), 11,39 (s, 1H, $NH_{uréia}$). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 8,89 (CH_{3Et}), 28,03 (CH_3), 35,90 ($C(CH_3)_3Et$), 37,66 (CH_{2Et}), 106,38, 110,81, 113,58, 114,28, 116,27, 124,61, 124,89, 127,91, 129,16, 129,98, 134,30, 140,76, 141,22, 144,57, 147,02, 149,24, 154,09, 154,56, 165,97. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_3$: 417,1921, encontrado: 417,1923.
 20

Síntese 109

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(1,1,2,2-tetrafluoroetóxi)benzamida (CJS 3904)



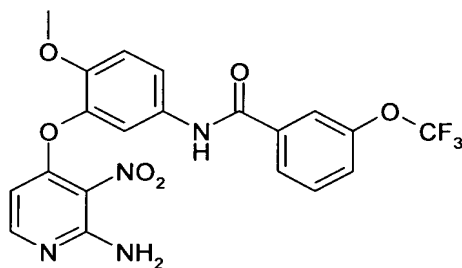
O Método H2 foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e ácido 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetóxi)benzóico para produzir o composto do título como um sólido rosa claro (69 mg, 36 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,8 Hz), 6,86 (t, 1H, CF₂H, J = 51,7 Hz), 6,94 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,2 Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,54 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 7,62 - 7,67 (m, 3H, H_{arom}), 7,80 - 7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,95 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,49 (s, 1H, NH_{amida}), 11,25 (s, 1H, NH_{uréia}), 11,44 (s, 1H, NH_{uréia}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 105,81 (CF₂), 106,61, 107,79 (CF₂) 110,90, 113,78, 114,68, 116,38, 120,76, 124,77, 126,26, 130,20, 130,40, 136,62, 140,51, 141,35, 144,60, 147,17, 148,04, 154,22, 154,75, 164,17. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₁H₁₄F₄N₄O₄: 463,1024, encontrado: 463,1022.

(XIV) Síntese de Amidas.

2. Amidas a partir de Intermediários de 2-Amino-3-nitropiridina (De acordo com o Esquema 5)

Síntese 110

N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi)-benzamida

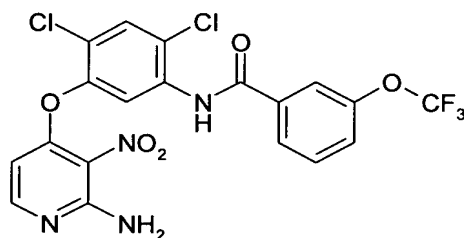


O Método H foi usado com 4-(5-amino-2-metoxifenóxi)-3-nitropiridin-2-amina (438 mg, 1,6 mmol), para produzir o composto do título

como um óleo amarelo (348 mg, 47 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,76 (s, 3H, CH_3), 5,89 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,7$ Hz), 7,12 (bs, 2H, NH_2), 7,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 9,6$ Hz), 7,59 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,66 - 7,69 (m, 3H, H_{arom}), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,7$ Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 10,39 (bs, 1H, NH_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 56,0, 99,5, 113,7, 114,7, 119,1, 120,0, 121,0, 121,2, 123,9, 126,6, 130,6, 132,5, 136,7, 140,4, 147,2, 148,2, 152,9, 153,6, 158,7, 163,5. LC-MS (m/z): 465 ($M + H$, 100).

Síntese 111

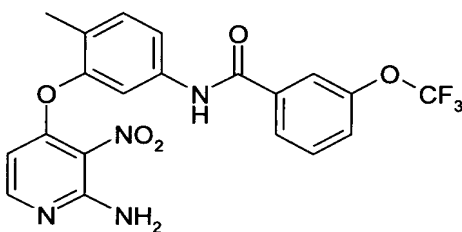
N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-diclorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida



O Método H foi usado com 4-(5-amino-2,4-diclorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina (1 g, 3,2 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (636 mg, 40 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,02 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,1$ Hz), 6,90 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 8,01 (m, 3H, H_{arom}), 8,56 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 10,40 (s, 1H, NH_2), 10,46 (bs, 1H, NH_2), 11,70 (bs, 1H, H_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 99,9, 109,0, 118,9, 120,2, 120,5, 121,4, 123,3, 124,5, 125,2, 126,8, 130,6, 130,8, 135,5, 145,1, 146,8, 147,4, 152,0, 153,9, 157,4, 163,9. LC-MS (m/z): 503 (M , 100).

Síntese 112

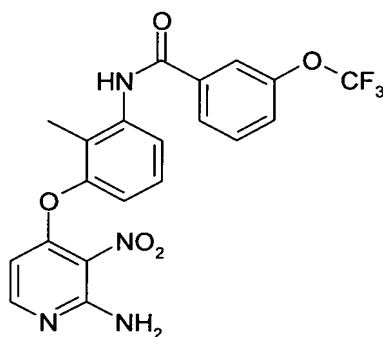
N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-4-metilfenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida



O Método H foi usado com 4-(5-Amino-2-metilfenóxi)-2-amino-3-nitropiridina (990 mg, 3,8 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (995 mg, 58 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,22 (s, 3H, CH_3), 6,18 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,5$ Hz), 7,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 7,35 (s, 1H, H_{arom}), 7,51 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,80 (m, 3H, H_{arom}), 8,02 (s, 1H, H_{arom}), 8,20 (d, 1H, H_{arom} , $J = 4,6$ Hz), 8,86 (bs, 2H, NH_2), 11,05 (s, 1H, NH_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 15,3, 99,9, 115,7, 118,8, 120,3, 120,8, 121,7, 124,3, 126,7, 128,8, 129,7, 130,6, 131,4, 131,8, 135,2, 148,3, 149,1, 151,4, 152,1, 162,6. LC-MS (m/z): 448 (M, 100).

Síntese 113

N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi) benzamida

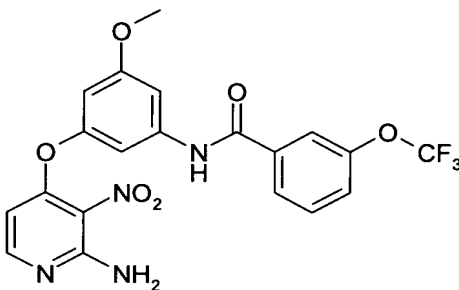


O Método H foi usado com 4-(3-Amino-2-metilfenóxi)-2-amino-3-nitropiridina (500 mg, 1,9 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (452 mg, 53 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,04 (s, 3H, CH_3), 5,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,11 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2,4$ Hz, $J = 6,8$ Hz), 7,19 (s, 2H, NH_2), 7,36 (m, 2H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,6$ Hz), 8,04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 10,26 (s, 1H, NH_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO-

d₆): 10,8, 118,8, 118,9, 120,0, 121,1, 124,0, 124,5, 126,5, 126,6, 126,8, 130,5, 136,2, 138,0, 148,2, 151,2, 153,1, 153,7, 158,4, 163,7. LC-MS (m/z): 449 (M + H, 100).

Síntese 114

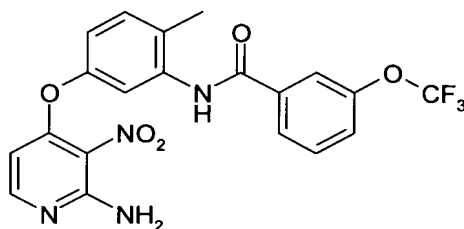
5 N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometóxi) benzamida



O Método H foi usado com 4-(3-Amino-5-metoxifenóxi)-2-amino-3-nitropiridina (319 mg, 1,1 mmol), para produzir o composto do título como um sólido amarelo (327 mg, 53 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H, CH₃), 6,14 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,60 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 7,18 (bs, 2H, NH₂), 7,27 (t, 1H, H_{arom}, J = 1,8 Hz), 7,39 (t, 1H, H_{arom}, J = 1,9 Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (m, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 10,46 (bs, 1H, NH_{amida}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 55,4, 101,1, 101,7, 103,2, 103,9, 120,1, 122,0, 124,1, 126,7, 128,2, 130,5, 136,6, 140,9, 148,2, 153,1, 153,7, 154,4, 158,2, 160,6, 163,9. LC-MS (m/z): 465 (M + H, 100).

Síntese 115

N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometóxi) benzamida



20

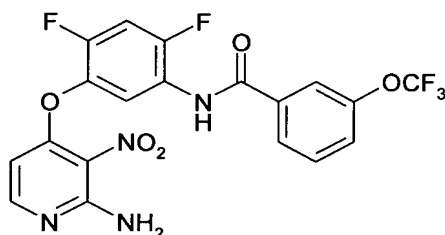
O Método H foi usado com 4-(3-amino-4-metilfenóxi)-3-

nitropiridin-2-amina (500 mg, 1,9 mmol), para produzir o composto do título como um sólido escuro (781 mg, 92 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,27 (s, 3H, CH_3), 6,01 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,04 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz e $J = 2,6$ Hz), 7,16 (s, 2H, H_{arom}), 7,28 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,4$ Hz), 7,38 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (m, 1H, H_{arom}), 7,91 (s, 1H, H_{arom}), 8,02 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 10,12 (s, 1H, NH_{amida}). ^{13}C -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 17,2, 100,5, 117,8, 118,0, 120,0, 120,9, 121,8, 124,0, 126,7, 128,1, 130,6, 131,6, 136,4, 137,3, 148,2, 150,9, 153,0, 153,7, 158,6, 163,7. LC-MS (m/z): 449 (M, 100).

10

Síntese 116

N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida



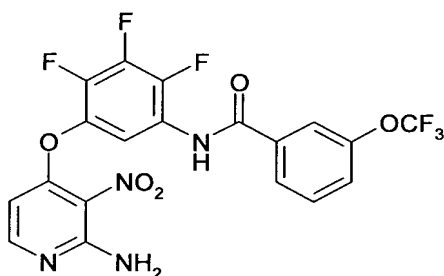
15

O Método H foi usado com 4-(5-amino-2,4-difluorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina e cloreto de 3-(trifluorometóxi)benzoíla para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,33 g, 88 %). ^1H RMN δ (DMSO): 6,09 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 7,26 (bs, 2H, NH_2), 7,7 (m, 3H, H_{arom}), 7,90 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2}$), 8,0 (d, 1H, H_{arom}), 8,06 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 10,4 (bs, 1H, NH_{amida}). ^{19}F RMN δ (DMSO): -56,78 (s, 1F, CF_3), -118,54 (s, 1F, aromF), -129,58 (s, 1F, aromF).

20

Síntese 117

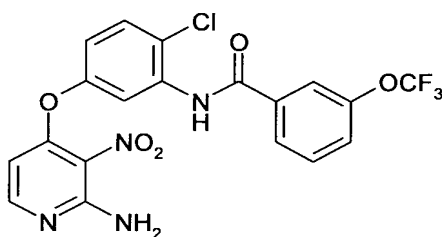
N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida



O Método H foi usado com 4-(5-amino-2,3,4-trifluoro-fenóxi)-3-nitropiridin-2-amina e cloreto de 3-(trifluorometóxi)benzoíla para produzir o composto do título (140 mg, 57 %). ^1H RMN (DMSO): 6,26 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 7,35 (s, 2H, NH_2), 7,55 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6'}$, $J = 6,5$ Hz), 7,66 (d, 1H, H_{arom}), 7,71 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5''}$, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 8,00 (d, 1H, H_{arom}), 8,08 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 10,63 (s, 1H, NH_{amida}). ^{19}F RMN δ (DMSO): -56,28 (s, 3F, CF_3), -141,42 (d, 1F, aromF , $J = 21,5$ Hz), -152,31 (d, 1F, aromF , $J = 21,5$ Hz), -156,04 (t, 1F, F_3 , $J = 21,5$ Hz).

Síntese 118

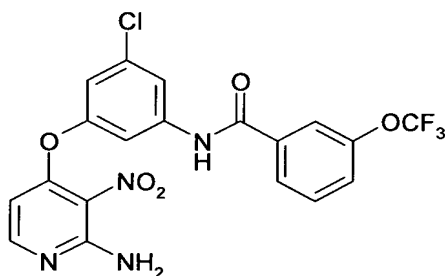
10 N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida



O Método H foi usado com 4-(3-amino-4-clorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina e cloreto de 3-(trifluorometóxi)benzoíla para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,153 g, 33 %). ^1H RMN δ (DMSO): 6,11 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,18 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5}$, $J = 3+9$ Hz), 7,23 (s, 2H, NH_2), 7,53 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2}$, $J = 3$ Hz), 7,63 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1+8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom},6}$, $J = 9$ Hz), 7,70 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5}$, $J = 8$ Hz), 7,91 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 8,02 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1+8$ Hz), 8,07 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 10,63 (s, 1H, NH_{amida}). ^{19}F RMN δ (DMSO): -56,37 (s, 3F, CF_3).

Síntese 119

N-(3-(2-Amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)-5-clorofenil)-3-(trifluorometóxi)benzamida

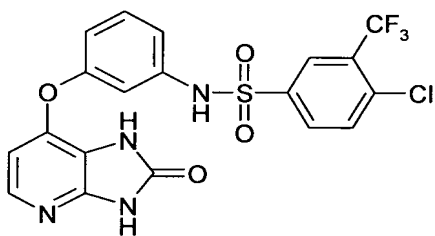


O Método H foi usado com 4-(3-Amino-5-clorofenóxi)-3-nitropiridin-2-amina e cloreto 3-(trifluorometóxi)benzoíla para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,155 g, 74 %). ^1H RMN δ (DMSO): 6,21 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 7,13 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,25 (s, 2H, NH_2), 7,58 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,63 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1+8$ Hz), 7,70 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom},5}$, $J = 8$ Hz), 7,86 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom},2'}$), 8,02 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1+8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,5$ Hz), 10,6 (s, 1H, NH_{amida}). ^{19}F RMN δ (DMSO): -56,77 (s, 3F, CF_3). MS m/z 469/71($\text{M}^+ + 1$).

(XV) Síntese de Sulfonamidas a partir de Intermediários de Piridoimidazolona (De acordo com o Esquema 3)

Síntese 120

4-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (CJS 3684)

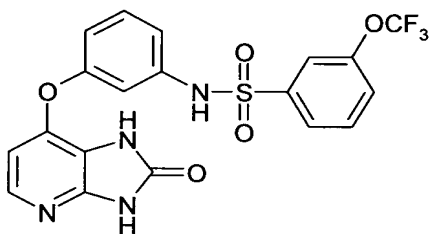


Método K: 7-(3-Aminofenóxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmol) foi colocada em suspensão em piridina seca (3 ml) e cloreto de 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzeno-1-sulfonila (44,4 mg, 0,16 mmol) em piridina (2 ml) foi adicionado. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente por 20 h e subsequente o solvente foi removido a

vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em acetona (4 ml) e na adição de água um sólido precipitou. Este sólido foi coletado, lavado com água (2 x 2 ml) e Et₂O (2 x 2 ml) e secado para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (38 mg, 60 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,23 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,78 Hz), 6,76 - 6,98 (m, 3H, H_{arom}), 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,73 (m, 1H, H_{arom}), 7,94 - 7,96 (m, 2H, H_{arom}), 8,05 (d, 1 H, H_{Py,6}, J = 5,78 Hz) 10,62 (s, 1H, NHSO₂), 11,13 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,31, 111,11, 113,80, 115,61, 116,73, 121,97, 125,78, 131,10, 132,18, 132,33, 133,22, 135,76, 138,47, 138,57, 141,13, 144,01, 147,23, 154,15, 155,11. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₁₉H₁₃ClF₃N₄O₄S: 485,0298; encontrado: 485,0297.

Síntese 121

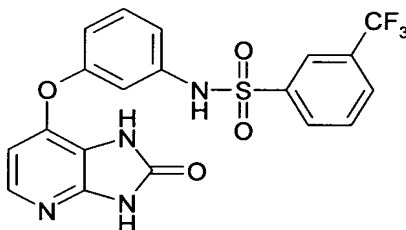
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometóxi)benzenosulfonamida (CJS 3691)



O Método K foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-(trifluorometóxi)benzeno-sulfonila para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (51 mg, 84 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,20 (br s, 1H, H_{Py,5}), 6,78 (s, 1 H, H_{arom}), 6,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 6,98 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,4 Hz), 7,31 - 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,64 - 7,86 (m, 5H, H_{arom}), 10,57 (s, 1 H, NHSO₂), 11,13 (s, 1 H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,18, 110,92, 113,71, 115,35, 116,48, 118,88, 121,88, 125,77, 125,83, 130,96, 131,93, 138,77, 141,03, 141,15, 144,12, 147,19, 148,23, 154,15, 154,99. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₁₉H₁₄F₃N₄O₅S: 467,0637; encontrado: 467,0644.

Síntese 122

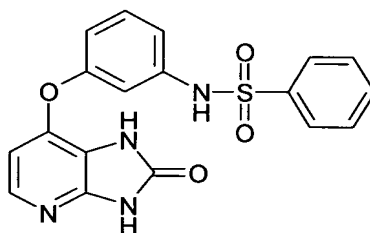
N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida (CJS 3692)



O Método K foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo
 5 [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de 3-(trifluorometil)benzenossulfonila para
 produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (42 mg, 72
 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,19 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,5 Hz), 6,78 (s, 1H,
 H_{arom}), 6,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 7,31 -
 7,35 (m, 1 H, H_{arom}), 7,74 (d, 1 H, H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 7,82 - 7,85 (m, 1 H,
 10 H_{arom}), 7,96 - 8,06 (m, 4H, H_{arom}), 10,57 (s, 1H, NHSO₂), 11,13 (s, 1H, NH_{Py3}),
 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,21, 110,98, 113,74,
 115,45, 116,59, 123,09, 123,24, 129,88, 130,68, 131,02, 131,08, 138,71,
 138,72, 140,20, 141,16, 144,09, 147,21, 154,15, 155,04. HRMS (EI): m/z [M
 + H] calculado para C₁₉H₁₄F₃N₄O₄S: 451,0688; encontrado: 451,0687.

Síntese 123

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzeno-
 sulfonamida (CJS 3693)

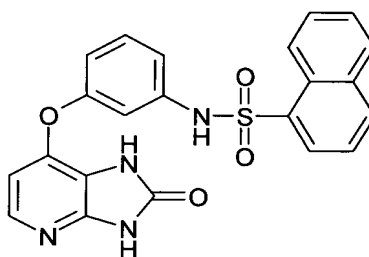


O Método K foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo
 [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de benzenossulfonila para produzir o
 20 composto do título como um sólido marrom (25 mg, 50 %). ¹H-RMN (δ,
 ppm, DMSO-d₆): 6,21 (s, 1H, H_{Py,5}), 6,77 (s, 2H, H_{arom}), 6,95 (s, 1H, H_{arom}),

7,29 (s, 1H, H_{arom}), 7,53 - 7,86 (m, 6H, H_{arom}), 10,44 (s, 1H, NHSO₂), 11,12 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}), ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,39, 110,14, 113,74, 114,64, 115,83, 126,61, 129,33, 130,82, 133,09, 139,13, 139,36, 141,25, 144,12, 147,16, 154,15, 154,97. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₁₈H₁₅N₄O₄S: 383,0814; encontrado: 383,0815.

Síntese 124

N-(3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)fenil)naftaleno-1-sulfonamida (CJS 3694)

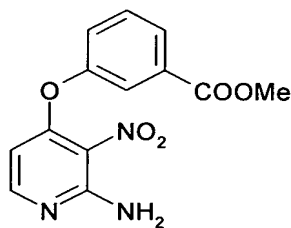


O Método K foi usado com 7-(3-aminofenóxi)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona e cloreto de naftaleno-1-sulfonila para produzir o composto do título como um sólido marrom (32 mg, 57 %). ¹H-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,09 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,68 (m, 2H, H_{arom}), 6,87 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 7,20 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,60 (ps t, 1H, H_{arom}, 7,5 Hz), 7,65 - 7,73 (m, 3H, H_{arom+Py,6}), 8,08 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,12 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 8,23 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 8,67 (d, 1H, H_{arom}, J 8,5 Hz), 10,83 (s, 1H, NHSO₂), 11,08 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). ¹³C-RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,48, 108,98, 113,81, 114,02, 114,77, 124,06, 124,40, 127,03, 127,33, 128,21, 129,13, 129,97, 130,73, 133,74, 133,92, 134,60, 139,14, 141,21, 143,88, 147,15, 154,13, 155,01. HRMS (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₂H₁₇N₄O₄S: 433,0971; encontrado: 433,0969.

(XVI) Síntese de compostos com Ligador de Amida Reverso

Síntese 125

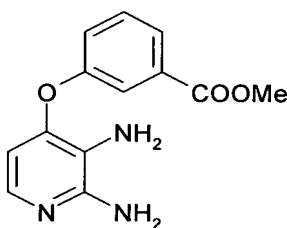
3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)benzoato de metila



O Método A foi usado com 3-hidroxibenzoato de metila para produzir o composto do título (760 mg, 53 %). ^1H -RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3,86 (s, 3H, Me), 6,04 (d, 1H, H_{pyr} , J = 6,0 Hz), 7,23 (s, 2H, NH_2), 7,52 (d, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz), 7,63 - 7,66 (m, 1H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz), 8,04 (d, 1H, H_{pyr}); LC-MS m/z: 290 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

Síntese 126

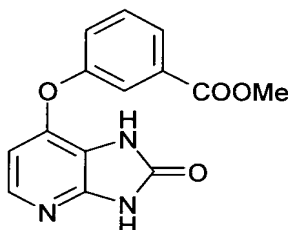
3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)benzoato de metila



O Método D foi usado com 3-(2-amino-3-nitropiridin-4-ilóxi)benzoato de metila para produzir o composto do título (680 mg, 100 %). ^1H -RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3,83 (s, 3H, Me), 4,54 (s, 2H, NH_2), 5,68 (s, 2H, NH_2), 6,12 (d, 1H, H_{pyr} , J = 6,0 Hz), 7,27 - 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (d, 1H, H_{arom} , J = 1,5 Hz), 7,52 (t, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz), 7,69 (d, 1H, H_{pyr}); LC-MS m/z: 260 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

Síntese 127

3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)benzoato de metila



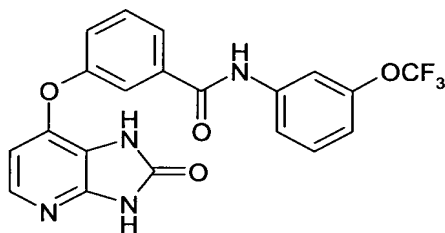
O Método E foi usado com 3-(2,3-diaminopiridin-4-ilóxi)benzoato de metila para produzir o composto do título (52 mg, 7 %). ^1H -RMN

(DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3,85 (s, 3H, Me), 6,51 (d, 1H, $H_{Py,5}$, J = 5,9 Hz), 7,42 - 7,46 (m, 1H, $H_{arom,Ph}$), 7,57 - 7,62 (m, 2H, $H_{arom,Ph}$), 7,81 (d, 2H, $H_{arom+Py,6}$), 11,19 (s, NH, NH_{Py}), 11,41 (s, NH, NH_{Py}). LC-MS m/z: 286 [$M^+ + H$], 100.

5

Síntese 128

3-(2-Oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-N-(3-(trifluorometóxi)fenil)benzamida (CJS 3256)



Método L: 3-(Trifluorometóxi)anilina (40 μ l, 0,3 mmol) foi dissolvido em THF seco, esfriado a 0° C e NaHMDS (0,3 ml, solução 1 M em THF, 0,3 mmol) foi adicionado. 3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo [4,5-b]piridin-7-ilóxi)benzoato de metila (30 mg, 0,1 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi extinta com solução de NH_4 cloreto saturada e com HCl 1 M. Os solventes foram evaporados e o resíduo lavado com água e com éter dietílico. O precipitado foi esfriado pela filtração, para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (7 mg, 16 %). ^1H -RMN (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,49 (d, 1H, $H_{Py,5}$, J = 5,9 Hz), 7,10 (d, 1H, H_{arom} , J = 7,0 Hz), 7,39 (d, 1H, $H_{arom,Ph}$, J = 8,0 Hz), 7,48 (t, 1H, $H_{arom,Ph}$, J = 8,0 Hz), 7,62 (t, 1H, $H_{arom,Ph}$, J = 8,0 Hz), 7,74 (s, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 2H, $H_{arom+Py,6}$), 7,48 (d, 1H, $H_{arom,Ph}$, J = 8,0 Hz), 7,91 (s, 1H, H_{arom}), 10,52 (s, 1H, NH_{amida}), 11,24 (s, NH, NH_{Py}), 11,44 (s, NH, NH_{Py}).

15

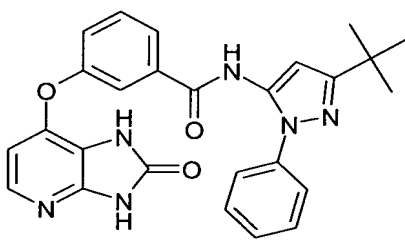
20

LC-MS m/z: 431 [$M^+ + H$], 100.

Síntese 129

N-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo [4,5-b]piridin-7-ilóxi)benzamida (CJS 3906)

25



Método L2: Uma solução de AlMe_3 (solução em tolueno 2 M, 260 μl , 0,527 mmol) foi adicionada às gotas a uma solução esfriada (0°C) de 3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (113 mg, 0,527 mmol) em THF (2,5 ml). Quando a adição foi completa, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 30 minutos. Depois 3-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilóxi)-benzoato de metila (100 mg, 0,351 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo por 19 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e cuidadosamente extinta com 5 % de HCl aq (1 ml). Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi reabsorvido em CH_2Cl_2 , lavado com solução saturada de NaHCO_3 depois com salmoura, secado em MgSO_4 e evaporado sob vácuo. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia (eluente: EtOAc) e o composto do título foi obtido como um sólido amarelo claro (54 mg, 33 %). ^1H -RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,30 (s, 9H, ^tBu), 6,39 (s, 1H, $\text{H}_{\text{pirrazol}}$), 6,51 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 7,31 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,4$ Hz), 7,37 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz), 7,41 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,49 - 7,51 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 - 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,71 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 10,34 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$), 11,42 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{uréia}}$) LC-MS (m/z): 469 ($\text{M} + \text{H}$).

Métodos Biológicos - Ensaio de Cinase N° 1

Os compostos foram avaliados por um ensaio de cinase realizado de acordo com o seguinte protocolo.

1. Preparar três soluções de estoque: Solução AB, Mistura de Partida e Tampão de Diluição.

Solução AB: 1 ml	
Tris pH 7,5 (1 M)	50 μl

p-Mercaptoetanol	3 µl
EDTA pH 8 (0,5 M)	2 µl
Triton (10 %)	10 µl
NaF (5 mM)	30 µl
NaVO ₄ (20 µM)	25 µl
Albumina Sérica Bovina (20 mg/ml)	50 µl
* Proteína Básica de Mielina (30 mg/ml)	60 µl
*MEK (5 mg/ml)	5 µl
*ERK (7,5 mg/ml)	37,5 µl
H ₂ O	727,5 µl

* = Adicionados imediatamente antes do uso

Mistura de partida: 300 µl	
ATP (100 mM)	1,8 µl
MgCl ₂ (1 M)	14,4 µl
H ₂ O	281,8 µl
HOT ³² Pα	2 µl

Tampão de Diluição: 1 ml	
Tris pH 7,5 (1 M)	50 µl
EDTA pH 8 (0,5 M)	0,2 µl
NaCl (5 M)	20 µl
Triton (10 %)	10 µl
NaF (5 mM)	10 µl
NaVO ₄ (20 µM)	10 µl
p-Mercaptoetanol	3 µl
Albumina Sérica Bovina (20 mg/ml)	50 µl
H ₂ O	847 µl

2. Preparar as diluições de B-RAF:

B-RAF diluição (1) = Misturar 7,5 µl de ^{V600E}B-RAF + 30 µl de tampão de diluição. (Isto é uma diluição 1 em 5)

5 B-RAF diluição (0,1) = Misturar 20 µl de ^{V600E}B-RAF da diluição (1) + 180 µl de tampão de diluição. (Isto é uma outra diluição 1 em 10, de modo que a diluição de B-RAF total é de 50x).

3. Mistura de 700 µl de solução AB + 175 µl de diluição B-RAF (0,1). Esta solução é agora aludida como AB0,1.

10 4. Adicionar 24,5 µl de solução AB0,1 em tubos numerados, como indicado abaixo. (Nota: cada reação é testada em triplicata).

5. Adicionar 20 µl de solução AB aos tubos de controle de vetor de ruptura e vazio.

6. Adicionar DMSO, H₂O etc. aos tubos de controle, como abaixo,

7. Adicionar 0,5 µl de composto de teste da concentração desejada (diluído em DMSO) aos tubos apropriados, como abaixo. (Nota: a concentração do composto de teste de estoque é 100 mM).

Tubo	AB0,1	AB	Concentração do Composto de Teste	Controles	Quantidade de B-RAF por tubo
1	24,5 µl	-	1000 µM	-	0,1 µl
2	24,5 µl	-	100 µM	-	0,1 µl
3	24,5 µl	-	10 µM	-	0,1 µl
4	24,5 µl	-	1 µM	-	0,1 µl
5	24,5 µl	-	0,1 µM	-	0,1 µl
6	24,5 µl	-	0,01 µM	-	0,1 µl
7	24,5 µl	-	-	DMSO 0,5 µl	0,1 µl
8	24,5 µl	-	-	H ₂ O 0,5 µl	0,1 µl
9 (ruptura)	-	20 µl	-	Diluição de B-raf (1) 5 µl	1 µl
10	-	20 µl	-	Vetor vazio 5 µl	0 µl
11 (controle positivo)	24,5 µl	-	-	PD (10 µM) 0,5 µl	0,1 µl

8. Incubar os tubos a 30° C por 10 minutos.

5

9. Adicionar 5 µl de mistura de partida a cada tubo em intervalos de 15 segundos, girar suavemente cada tubo depois de adicionar a solução de partida e incubar a 30° C por 10 minutos.

10

10. Interromper a reação colocando-se 20 µl da solução de reação no tubo em um pedaço pequeno de papel P81 (pré numerado) e colocar este papel em 75 mM de ácido ortofosfórico. Repetir isto a cada 15 segundos com cada tubo.

11. Quando todas as reações foram interrompidas, repor o ácido com ácido fresco.

12. Realizar mais duas destas lavagens a cada 15 minutos.

15

13. Remover o papel do ácido e colocar em tubos pré-numerados.

14. Contar os níveis de radiação usando um contador Packard

Cerenkov.

Métodos Biológicos - Ensaio de Cinase Nº 2 (DELFA)

Os compostos foram avaliados por um ensaio de cinase

realizado de acordo com o seguinte protocolo.

Os seguintes reagentes foram preparados:

Tampão de Cinase DELFIA (DKB):

Reagente	Concentração de Estoque	Volume por Ml (μl)	Volume por Placa de 10 ml (μl)
20 mM de MOPS pH 7,2	0,2 M	100	1000
0,5 M de EGTA pH 8,0	0,5 M	10	100
10 mM de MgCl ₂	1 M	10	100
0,1 % de β-mercaptoetanol		1	10
25 mM de β-glicerofosfato	0,5 M	50	500
Água	100 %	829	8290

5 MOPS = Ácido 3-[N-Morfolino] propanossulfônico (Sigma M3183).

EGTA = Etileno glicol-ácido bis(éter 2-aminoetílico)-N,N,N',N'-tetra-acético (Sigma E3889).

DKB1 (DKB com proteína B-RAF e MEK):

10 Combinar 4950 μl de DKB e 50 μl de 2,5 mg/ml de estoque de GST-MEK (para dar 1 mg de MEK por 40 μl). Depois de adicionar 22,5 μl de B-RAF para dar ~0,2 μl de B-RAF por 40 μl.

DKB2 (DKB com proteína MEK):

15 Combinar 4950 μl de DKB e 50 μl de 2,5 mg/ml de estoque de GST-MEK (para dar 1 mg de MEK por 40 μl). Usar 500 μl deste para o rompimento (BO) e o controle de vetor vazio (EV).

ATP:

100 mM de estoque, diluir a 500 μM para dar 100 μM de concentração final no ensaio.

Inibidores (Compostos de teste):

20 100 mM de estoque, diluir a 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003, 0,0001 mM em DMSO em placa de medicamento, resultando na concentração de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 μM no ensaio.

Anticorpo primário:

Fosfo-MEK1/2 CST #91215 diluído 1:1000 em tampão de ensaio DELFIA (AB). Anticorpo pré incubado no AB por 30 minutos na temperatura ambiente antes do uso.

Anticorpo secundário:

- 5 Anti-coelho-Eur rotulado secundário Perkin Elmer #AD0105 diluído 1:1000 em tampão de ensaio DELFIA (AB). Anticorpo pré incubado no AB por 30 minutos na temperatura ambiente antes do uso. (Anticorpos primários e secundários foram incubados juntos).

Tween:

- 10 0,1 % de Tween 20 em água

Tampão de Ensaio:

Tampão de ensaio DELFIA Perkin Elmer #4002-0010

Solução de Realce:

Solução de realce DELFIA Perkin Elmer #4001-0010

- 15 Placas de Ensaio:

Placa preta revestida com glutatona de 96 reservatórios Perbio
#15340

Procedimento:

- 20 1. Pré bloquear os reservatórios com 5 % de leite em TBS por 1 hora.

2. Lavar os reservatórios com 3 x com 200 µl de TBS.

3. Plaquear 40 µl de DKB1 para todos os inibidores (compostos de teste), controle de DMSO e opcionalmente outros compostos de controle.

- 25 4. Plaquear 40 µl de DKB2 para os reservatórios de BO e EV.

5. Adicionar inibidores (compostos de teste) a 0,5 µl por reservatório de acordo com o esquema de placa desejado.

6. Adicionar 0,5 µl de DMSO aos reservatórios de controle de veículo.

7. Adicionar 2 µl de B-RAF aos reservatórios de BO e EV.
8. Pré incubar com inibidores (compostos de teste) por 10 minutos na temperatura ambiente com agitação.
9. Adicionar 10 µl de estoque de ATP a 500 µM, em DKB,
5 para dar concentração de ensaio de 100 µM.
10. Selar as placas com TopSeal e incubar na temperatura ambiente com agitação por 45 minutos.
11. Lavar as placas 3 x com 200 µl de Tween20 a 0,1 %/Água para terminar a reação.
12. Adicionar 50 µl por reservatório de mistura de anticorpo e incubar por 1 hora na temperatura ambiente com agitação.
13. Lavar as placas 3 x com 200 µl de Tween20 a 0,1 %/Água.
14. Adicionar 100 µl de solução de realce DELFIA por reservatório, cobrir com folha metálica e incubar na temperatura ambiente por
15 30 minutos com agitação.
15. Ler em Victor usando o protocolo Európio.

Métodos Biológicos - Ensaio com Base em Célula

Os compostos foram avaliados usando ensaios com base em célula que foram realizados de acordo com o seguinte protocolo.

20 Dia 0:

Plaquear 16.000 células/reservatório em 99 µl de meio em uma placa de 96 reservatórios.

Dia 1:

1. Adicionar 1 µl de inibidor às células (total 1 µl de solução).
- 25 2. Incubar as células com composto de teste por 6 horas a 37° C.
3. Retirar por Aspiração a solução de todos os reservatórios.
4. Fixar as células com 100 µl de formaldeído a 4 %/0,25 % de Triton X-100 PBS por reservatório.
5. Incubar a placa por 1 hora a 4° C.

6. Separar por aspiração a solução de fixação e adicionar 300 µl de TBS por reservatório.

7. Deixar a placa durante a noite a 4° C.

Dia 2:

- 5 1. Lavar a placa 2x com 200 µl de PBS por reservatório.
2. Bloquear com 100 µl de leite em pó a 5 % em TBS.
3. Incubar a placa por 20 minutos a 37° C.
4. Lavar a placa 2x com 0,1 % de tween/H₂O.
5. Adicionar 50 µl de anticorpo primário a 3 µg/ml ppERK
- 10 (Sigma M8159), diluídos em leite e pó a 5 %/TBS, a cada reservatório.
6. Incubar a placa por 2 horas a 37° C.
7. Lavar a placa 3x com 0,1 % de tween/H₂O.
8. Adicionar 50 µl de anticorpo anti-camundongo rotulado
- com Európio secundário a 0,45 µg/ml (Perkin Elmer) a cada reservatório.
- 15 9. Incubar a placa por 1 hora a 37° C.
10. Lavar a placa 3x com 0,1 % de tween/H₂O.
11. Adicionar 100 µl de solução de realce (Perkin Elmer) a
- cada reservatório.
12. Deixar a placa por aproximadamente 10 minutos na
- 20 temperatura ambiente antes de agitar suavemente a placa.
13. Ler a Fluorescência Resolvida com o Tempo do Európio
- em Victor2.
14. Lavar a placa 2x com 0,1 % de tween/H₂O.
15. Medir a concentração de proteína com BCA (Sigma)
- 25 adicionando-se 200 µl de solução por reservatório.
16. Incubar a placa por 30 minutos a 37° C.
17. Ler os níveis de absorbância a 570 nm em uma leitora de placa.
- Observe que as contagens de Európio são normalizadas para os
- níveis de proteína dividindo-se as contagens pela absorbância.

Métodos Biológicos - Ensaio de Proliferação de Célula (SRB IC₅₀)

As culturas de células de melanoma WM266.4 são rotineiramente cultivadas em DMEM/10 % de soro bovino fetal, a 37° C, em atmosfera saturada com 5 % de CO₂ água. As culturas são mantidas na fase de crescimento exponencial sub-cultivando-se antes de terem se tornado confluentes (intervalos de 3 a 5 dias). As suspensões de célula única são preparadas colhendo-se um frasco de cultura de tecido com 80 cm² com 5 ml de tripsina EDTA comercial. Depois de 5 minutos, as células descoladas são misturadas com 5 ml de meio de cultura completamente complementado e pelotizado por centrifugação (1000 rpm por 7 minutos). Depois de aspirar o sobrenadante, a pelota de célula é recolocada em suspensão em 10 ml de meio fresco e as células completamente desagregadas puxando-se o volume inteiro para cima/para baixo 5 vezes através de uma agulha de calibre 19. A concentração das células é determinada usando um hemocítômetro (diluição 1/10). Um volume adequado para dar pelo menos um excesso de 2 vezes quanto ao número de testes que são conduzidos, tipicamente 100 a 200 ml, é preparado diluindo-se a suspensão de célula a 10.000 /ml e 100 µl/reservatório dispensada em placas de 96 reservatórios usando uma bomba peristáltica de 8 canais programável, dando 1000 células/reservatórios, deixando a coluna 12 em branco. As placas são retornadas para o incubador por 24 horas para deixar as células re-ligarem. Os compostos que são testados são preparados a 20 mM em sulfóxido de dimetila. As alíquotas (200 µl) são diluídas em 20 ml de meio de cultura dando 200 µM e 10 diluições em série de 3x realizadas transferindo-se 5 ml a 10 ml. As alíquotas (100 µl) de cada diluição são adicionadas aos reservatórios, usando um pipetador de 8 canais, realizando assim uma outra diluição final de 2x, e dando doses variando de 100 µM a 0,005 µM. A coluna 11 recebe apenas meio de cultura simples. Cada composto é testado em quadruplicata, cada réplica sendo a média de quatro reservatórios e duas placas por composto. Depois de mais 6 dias de

cultivo, as placas são esvaziadas e as células são fixadas em 10 % de ácido tricloroacético por 10 minutos em gelo. Depois de enxágüe completo em água de torneira corrente, as placas são secadas e tingidas adicionando-se 50 µl de uma solução de 0,1 % de sulforrodamina-B em 1 % de ácido acético, por 10 minutos na temperatura ambiente. A mancha é vertida fora e as placas cuidadosamente enxaguadas sob uma corrente de ácido acético a 1 %, removendo assim a mancha não ligada e secadas. A mancha ligada é tomada em solução pela adição de 150 µl de tampão Tris pH 8, seguido por 10 minutos em um agitador de placa (aproximadamente 500 rpm). A absorbância a 540 nm em cada reservatório (sendo proporcional ao número de células presente) é determinada usando uma leitora de placa. Depois de calcular em média os resultados nas fileiras A-D e E-H, o valor em branco (fileira 12) é subtraído e os resultados expressados como porcentagem do valor não tratado (fileira 11). Os 10 valores assim derivados (em quadruplicata) são plotados contra o logaritmo da concentração de medicamento e analisado pela regressão não linear para uma equação logística de quatro parâmetros, ajustando restrições se sugerido pela inspeção. O IC₅₀ gerado por este procedimento é a concentração do medicamento que produz um controle de porcentagem A540 a meio caminho entre os platôs de saturação e efeito zero.

Métodos Biológicos – Triagem de Alto Rendimento BRAF

^{V600E}BRAF foi usado em um ensaio de cascata que incluiu MEK1, ERK2 e Elk. A fosforilação através desta cascata foi medida usando um anticorpo fosfo-Elk específico e um anticorpo secundário de IgG anti-camundongo rotulado com Európio em um ensaio de DELFIA ELISA.

As placas de poliestireno claras de 384 reservatórios de alta ligação (Greiner 00360148) foram revestidas durante a noite (4° C) com 25 µl de Elk (2,5 µg/ml em PBS).

As placas foram lavadas três vezes com PBS e os reservatórios bloqueados com 5 % de leite (Marvel) em PBS. Depois de 30 minutos na

temperatura ambiente, as placas foram mais uma vez lavadas três vezes com PBS.

Lisado de ^{V600E}BRAF, MEK1 e ERK2 foram pré-misturados em tampão de BRAF (Tris 50 mM, pH 7,5, contendo 10 mM de MgCl₂, 100
 5 μM de EGTA, 0,1 % de mercaptoetanol, 5 mM de fluoreto de sódio, 200 μM de ortovanadato de sódio e 0,5 mg/ml de BSA) de modo que o equivalente de 0,05 μl de BRAF, 81,25 ng de MEK1 e 1 μg de ERK2 foram adicionados a cada reservatório em um volume total de 17 μl. Os inibidores (200 μM) ou controle de DMSO (2 %) 3 μl foram adicionados às placas antes da mistura
 10 enzima. A reação de enzima foi iniciada pela adição de 5 μl de solução de ATP (125 μM em tampão de BRAF) (concentração final de 25 μM) e a reação interrompida lavando-se as placas três vezes em 0,1 % de Tween/água. Anti-fosfo Elk (Anticorpo monoclonal Ser 383) (Cell Signalling Technology #9186) diluídos 1/4000 e IgG anti-camundongo rotulado com Eu (Perkin
 15 Elmer Life Sciences, AD0124) diluídos a 1/50, foram pré-misturados (30 minutos na temperatura ambiente) em tampão de ensaio DELFIA (Perkin Elmer Life Sciences 4002-0010) e 25 μl adicionados a cada reservatório. Depois de 1,5 horas, as placas foram lavadas mais uma vez (3x) em Tween a 0,1 %/água.

20 35 μl de solução de realce (Perkin Elmer Life Sciences 4001-0010) foram depois adicionados e depois de 20 minutos na temperatura ambiente, as placas foram lidas em um Victor2 a 615 nm (excitação 340 nm no modo de fluorescência resolvido com o tempo). A inibição percentual foi calculada em relação aos controles com apenas DMSO. Estaurosporina foi
 25 usada como um controle positivo.

Em um contexto de triagem de alto rendimento (FITS), os acertos foram identificados como compostos que inibiram a cascata de enzima em mais do que 3 desvios padrão da média dos reservatórios de composto (n = 320) em cada placa.

Dados Biológicos

Os dados biológicos foram obtidos (usando um ou mais de: Ensaio de BRAF V600E Cinase; Ensaio com base em Fosfo-Célula ERK; Ensaio de proliferação celular (SRB)) para os seguintes compostos:

Nº	ID Nº	Nº	ID Nº	Nº	ID Nº	Nº	ID Nº
1	CJS3256	20	CJS 3687	39	CJS 3729	58	CJS 3754
2	CJS 3440	21	CJS 3688	40	CJS 3730	59	CJS 3756
3	CJS 3441	22	CJS 3689	41	CJS 3731	60	CJS 3757
4	CJS3442	23	CJS 3690	42	CJS 3732	61	CJS 3758
5	CJS3443	24	CJS 3691	43	CJS 3733	62	CJS 3759
6	CJS 3513	25	CJS 3692	44	CJS 3735	63	CJS 3760
7	CJS 3517	26	CJS 3693	45	CJS 3736	64	CJS 3767
8	CJS 3518	27	CJS 3695	46	CJS 3741	65	CJS 3768
9	CJS 3521	28	CJS 3696	47	CJS 3742	66	CJS 3779
10	CJS 3522	29	CJS 3697	48	CJS 3743	67	CJS 3781
11	CJS 3523	30	CJS 3717	49	CJS 3744	68	CJS3900
12	CJS 3524	31	CJS 3720	50	CJS 3745	69	CJS3901
13	CJS3525	32	CJS 3721	51	CJS 3747	70	CJS 3902
14	CJS3526	33	CJS 3722	52	CJS 3748	71	CJS 3903
15	CJS 3678	34	CJS 3724	53	CJS 3749	72	CJS 3904
16	CJS 3683	35	CJS 3726	54	CJS 3725	73	CJS 3905
17	CJS 3684	36	CJS 3694	55	CJS 3751	74	CJS 3906
18	CJS 3685	37	CJS 3727	56	CJS 3752		
19	CJS 3686	38	CJS 3728	57	CJS 3753		

5 Para CJS 3678, o valor de IC₅₀ do Ensaio de BRAF V600E Cinase é de 0,015 μ M, o valor de IC₅₀ do Ensaio com base em Fosfo-Célula ERK é de 10,7 μ M e o valor de IC₅₀ do Ensaio de proliferação celular (SRB) é de 4,2 μ M.

10 Para o Ensaio de BRAF V600E Cinase, os valores de IC₅₀ (μ M) são como seguem:

pelo menos 2 compostos testados tiveram um IC₅₀ de menos do que 0,01 μ M;

pelo menos 24 dos compostos testados tiveram um IC₅₀ de menos do que 0,1 μ M;

15 pelo menos 40 dos compostos testados tiveram um IC₅₀ de menos do que 1 μ M.

pelo menos 48 dos compostos testados tiveram um IC₅₀ de

menos do que 10 μM .

Para o Ensaio com base em Fosfo-Célula ERK, os valores de IC50 (μM) são como seguem:

5 pelo menos 6 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 5 μM ;

pelo menos 13 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 10 μM ;

pelo menos 38 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 30 μM ;

10 pelo menos 45 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 50 μM .

Para o Ensaio de proliferação celular (SRB), os valores de IC50 (μM) são como seguem:

15 pelo menos 8 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 1 μM ;

pelo menos 50 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 10 μM ;

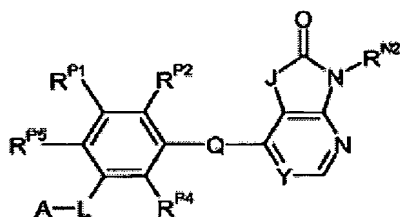
pelo menos 70 dos compostos testados tiveram um IC50 de menos do que 50 μM .

20 O precedente descreveu os princípios, formas de realização preferidas e modos de operação da presente invenção. Entretanto, a invenção não deve ser interpretada como limitada às formas de realização particulares debatidas. Ao invés, as formas de realização descritas acima devem ser consideradas como ilustrativas ao invés de restritivas e deve ser avaliado que

25 variações podem ser feitas naquelas formas de realização pelos trabalhadores habilitados na técnica sem divergir do escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas deste
5 farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

J é independentemente -O- ou -NR^{N1}-;

R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

10 alquila C₁₋₅ alifático saturado,

 alquenila alifático C₂₋₅,

 alquinila alifático C₂₋₅,

 cicloalquila C₃₋₆ saturado,

 cicloalquenila C₃₋₆;

15 carboarila C₆;

 heteroarila C₅₋₆; e

 heterocíclico C₅₋₆;

 e é independentemente não substituído ou substituído;

 R^{N2} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

20 alquila C₁₋₅ alifático saturado,

 alquenila C₂₋₅ alifático,

 alquinila C₂₋₅ alifático,

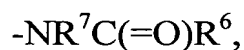
 cicloalquila C₃₋₆ saturado,

 cicloalquenila C₃₋₆;

25 carboarila C₆;

- heteroarila C₅₋₆; e
heterocíclico C₅₋₆;
e é independentemente não substituído ou substituído;
Y é independentemente -CH= ou -N=;
- 5 Q é independentemente -(CH₂)_j-M-(CH₂)_k- em que:
j é independentemente 0, 1 ou 2;
k é independentemente 0, 1 ou 2;
j+k é 0, 1 ou 2; e
M é independentemente -O-, -S-, -NH-, -NMe- ou -CH₂-;
- 10 cada um de R^{P1}, R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou um
grupo selecionado de: alquila C₁₋₅ alifático saturado;
alifático alquenila C₂₋₅;
alquinila C₂₋₅ alifático;
cicloalquila C₃₋₆ saturado;
- 15 cicloalquenila C₃₋₆;
haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;
-C(=O)OR¹,
em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila
C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;
- 20 -OR² e -SR²,
em que R² é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila
C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;
-C(=O)NR³R⁴,
em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila
- 25 C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R³ e R⁴
quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um
anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;
-NR⁵R⁶,
em que cada um de R⁵ e R⁶ é independentemente -H; ou arila

C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R⁵ e R⁶ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;



5 em que:

R⁷ é -H ou alquila C₁₋₃;

R⁸ é arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; -S(=O)R⁹ ou -S(=O)₂R⁹,

em que R⁹ é alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂ ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇;

10 -F, -Cl, -Br ou -I; e

-CN;

em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ e alquila C₁₋₇ é independentemente não substituído ou substituído;

R^{P5} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado;

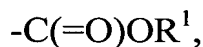
alquenila C₂₋₅ alifático;

alquinila C₂₋₅ alifático;

20 cicloalquila C₃₋₆ saturado;

cicloalquenila C₃₋₆;

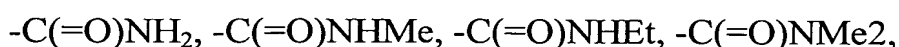
haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;



25 em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; -OR² e -SR²,

em que R² é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₆₋₁₂, heterociclila

C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;



-NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NEt₂,
 morfolino, piperidino, piperazino;
 -NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et,
 -NMeC(=O)Et;

5 -S(=O)R⁹ ou -S(=O)₂R⁹,
 em que R⁹ é alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂ ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇;
 -F, -Cl, -Br ou -I; e

-CN;

10 em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅,
 cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ e alquila
 C₁₋₇ é independentemente não substituído ou substituído;

 e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser -CH=CH-
 CH=CH-; e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser -CH=CH-
 CH=CH-;

15 L é independentemente:

 um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções
 ligadoras; em que: cada porção ligadora é independentemente -CH₂-, -NR^N-, -
 C(=X)- ou -S(=O)₂-;

 ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-;

20 ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-;

 ou: exatamente uma porção ligadora é -C(=X)- e nenhuma
 porção ligadora é -S(=O)₂-;

 ou: exatamente uma porção ligadora é -S(=O)₂- e nenhuma
 porção ligadora é -C(=X)-;

25 nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-;

 X é independentemente =O ou =S;

 cada R^N é independentemente -H, alquila C₁₋₃ alifático
 saturado ou alquenila C₂₋₃ alifático;

 A é independentemente:

carboarila C₆₋₁₄,

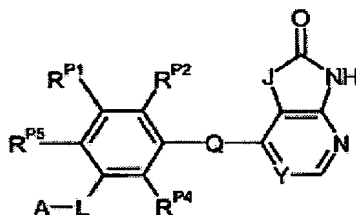
heteroarila C₅₋₁₄,

carbocíclico C₃₋₁₂, ou

heterocíclico C₃₋₁₂;

5 e é independentemente não substituído ou substituído.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacologicamente aceitáveis:



10 em que:

J é independentemente -O- ou -NR^{N1}-;

R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado,

15 alquenila C₂₋₅ alifático,

alquinila C₂₋₅ alifático,

cicloalquila C₃₋₆ saturado,

cicloalquenila C₃₋₆;

carboarila C₆;

20 heteroarila C₅₋₆; e

heterocíclico C₅₋₆;

e é independentemente não substituído ou substituído;

Y é independentemente -CH= ou -N=;

Q é independentemente -(CH₂)_j-M-(CH₂)_k- em que:

25 j é independentemente 0, 1 ou 2;

k é independentemente 0, 1 ou 2;

j+k é 0, 1 ou 2; e

M é independentemente -O-, -S-, -NH-, -NMe- ou -CH₂-;

cada um de R^{P1}, R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou um

5 grupo selecionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado;

alquenila C₂₋₅ alifático;

alquinila C₂₋₅ alifático;

cicloalquila C₃₋₆ saturado;

10 cicloalquenila C₃₋₆;

haloalquila C₁₋₅ alifático saturado; -

-C(=O)OR¹,

em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila

C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

15 -OR²,

em que R² é arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila

C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

C(=O)NR³R⁴,

em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila

20 C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R³ e R⁴ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

-NR⁵R⁶,

em que cada um de R⁵ e R⁶ é independentemente -H; ou arila

25 C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R⁵ e R⁶ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

-NR⁷C(=O)R⁸,

em que:

R^7 é -H ou alquila C_{1-3} ;

R^8 é arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

F, -Cl, -Br ou -I; e

5

-CN;

em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

10

e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser -CH=CH-CH=CH-;

R^{P5} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado;

alquenila C_{2-5} alifático;

15

alquinila C_{2-5} alifático;

cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

-C(=O)OR¹,

20

em que R^1 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

OR² e -SR²,

em que R^2 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

25

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NH₂Et, -C(=O)NMe₂,

-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;

-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂,

morfolino, piperidino, piperazino;

-NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et,

-NMeC(=O)Et;

-S(=O)R⁸ ou -S(=O)₂R⁹,

em que R⁹ é alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂ ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇;

-F, -Cl, -Br ou -I; e

5

-CN;

em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ e alquila C₁₋₇ é independentemente não substituído ou substituído;

10

e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser -CH=CH-CH=CH-;

L é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções ligadoras; em que: cada porção ligadora é independentemente -CH₂-, -NR^N-, -

15

C(=X)- ou -S(=O)₂-;

ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-;

ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-;

ou: exatamente uma porção ligadora é -C(=X)- e nenhuma porção ligadora é -S(=O)₂-;

20

ou: exatamente uma porção ligadora é -S(=O)₂- e nenhuma porção ligadora é -C(=X)-;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-;

X é independentemente =O ou =S;

cada R^N é independentemente -H, alquila C₁₋₃ alifático

25

saturado ou alquenila C₂₋₃ alifático;

A é independentemente:

carboarila C₆₋₁₄,

heteroarila C₅₋₁₄,

carbocíclico C₃₋₁₂, ou

heterocíclico C_{3-12} ;

e é independentemente não substituído ou substituído.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Y é independentemente -CH=.

5 4. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Y é independentemente -N=.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que J é independentemente -O-.

10 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que J é independentemente -NR^{N1}-.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que M é -O-, -S-, -NH- ou -NMe-.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que M é -O- ou -S-.

15 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que M é -O-.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que M é -S-.

20 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que j é independentemente 0 ou 1 e k é independentemente 0 ou 1.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Q é -O-, -S-, -NH- ou -NMe-.

25 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Q é -O- ou -S-.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Q é -O-.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Q é -S-.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que L é independentemente:

um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções ligadoras; em que: cada porção ligadora é independentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ou $-\text{C}(=\text{X})-$;

ou: exatamente uma porção ligadora é $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

ou: exatamente duas porções ligadoras são $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

exatamente uma porção ligadora é $-\text{C}(=\text{X})-$;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que L inclui um grupo $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$ ou $-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que L inclui um grupo $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$, $\text{A}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$,

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$,

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$,

$\text{A}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$,

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_2-$,

$\text{A}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_2-$,

$\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$,

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-$,

$\text{A}-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$,

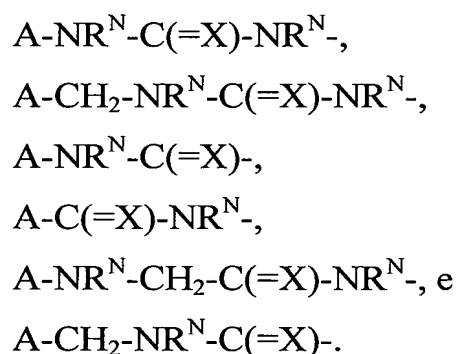
$\text{A}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$,

$\text{A}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$,

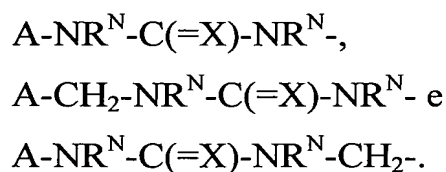
$\text{A}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$,

- 5
- 10
- $$\begin{aligned}
 &A-CH_2-C(=X)-NR^N-CH_2-, \\
 &A-CH_2-CH_2-C(=X)-NR^N-, \\
 &A-C(=X)-NR^N-CH_2-CH_2-, \\
 &A-NR^N-CH_2-C(=X)-NR^N-, \\
 &A-C(=X)-NR^N-CH_2-NR^N-, \\
 &A-C(=X)-CH_2-NR^N-, \\
 &A-C(=X)-CH_2-NR^N-CH_2-, \\
 &A-C(=X)-CH_2-CH_2-NR^N-, \\
 &A-CH_2-C(=X)-CH_2-NR^N-, \\
 &A-NR^N-CH_2-C(=X)-, \\
 &A-NR^N-CH_2-C(=X)-CH_2-, \\
 &A-NR^N-CH_2-CH_2-C(=X)- \text{ e} \\
 &A-CH_2-NR^N-CH_2-C(=X)-.
 \end{aligned}$$

- 15
- 20
- 25
20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente selecionado de:



22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NR^N-C(=X)-NR^N-.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizado pelo fato de que X é =O.

5 24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizado pelo fato de que X é =S.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NR^N-C(=O)-NR^N-.

10 26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-C(=O)-NR^N-.

15 27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NR^N-C(=O)-.

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que L é independentemente:

20 um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções ligadoras; em que: cada porção ligadora é independentemente -CH₂-, -NR^N- ou -S(=O)₂-;

ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-;

ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-;

exatamente uma porção ligadora é -S(=O)₂-;

nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-.

25 29. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que L inclui um grupo -NR^N-S(=O)₂- ou -S(=O)₂-NR^N-.

30. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que L inclui um grupo -NR^N-S(=O)₂- NR^N-.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

- 5
 - A-NR^N-S(=O)₂-NR^N-,
 - A-NR^N-S(=O)₂-NR^N-CH₂-,
 - A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-NR^N-,
 - A-NR^N-S(=O)₂-,
 - A-NR^N-S(=O)₂-CH₂-,
 - A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-,
 - A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-CH₂-,
 - 10 A-CH₂-CH₂-NR^N-S(=O)₂-,
 - A-NR^N-S(=O)₂-CH₂-CH₂-,
 - A-NR^N-S(=O)₂-CH₂-NR^N-,
 - A-NR^N-CH₂-NR^N-S(=O)₂-,
 - A-S(=O)₂-NR^N-,
 - 15 A-S(=O)₂-NR^N-CH₂-,
 - A-CH₂-S(=O)₂-NR^N-,
 - A-CH₂-S(=O)₂-NR^N-CH₂-,
 - A-CH₂-CH₂-S(=O)₂-NR^N-,
 - A-S(=O)₂-NR^N-CH₂-CH₂-,
 - 20 A-S(=O)₂-NR^N-CH₂-NR^N- e
 - A-NR^N-CH₂-S(=O)₂-NR^N-.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente selecionado de:

- 25
 - A-NR^N-S(=O)₂-NR^N-,
 - A-NR^N-S(=O)₂-,
 - A-S(=O)₂-NR^N-,
 - A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-NR^N-, e
 - A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 32, caracterizado pelo fato de que cada um dos grupos R^N é independentemente -H ou -Me.

5 34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 32, caracterizado pelo fato de que cada um dos grupos R^N é independentemente -H.

35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=X)-NH-.

10 36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=O)-NH-.

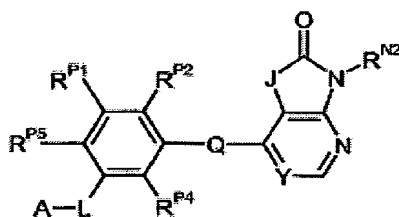
15 37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-C(=X)-NH-.

38. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-C(=O)-NH-.

20 39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=X)-.

40. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=O)-.

25 41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacologicamente aceitáveis:



em que:

J é independentemente -O- ou -NR^{N1}-;

R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 5 alquila C₁₋₅ alifático saturado,
- alquenila C₂₋₅ alifático,
- alquinila C₂₋₅ alifático,
- cicloalquila C₃₋₆ saturado,
- cicloalquenila C₃₋₆;
- 10 carboarila C₆;
- heteroarila C₅₋₆; e
- heterocíclico C₅₋₆;
- e é independentemente não substituído ou substituído;
- R^{N2} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:
- 15 alquila C₁₋₅ alifático saturado,
- alquenila C₂₋₅ alifático,
- alquinila C₂₋₅ alifático,
- cicloalquila C₃₋₆ saturado,
- cicloalquenila C₃₋₆;
- 20 carboarila C₆;
- heteroarila C₅₋₆; e
- heterocíclico C₅₋₆;
- e é independentemente não substituído ou substituído;
- Y é independentemente -CH=;
- 25 Q é independentemente -O- ou -S-;

cada um de R^{P1} , R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado;

alquenila C_{2-5} alifático;

5 alquinila C_{2-5} alifático;

cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

$-C(=O)OR^1$,

10 em que R^1 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$-OR^2$ e $-SR^2$,

em que R^2 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

15 $-C(=O)NR^3R^4$,

em que cada um de R^3 e R^4 é independentemente -H; ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R^3 e R^4 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

20 $-NR^5R^6$,

em que cada um de R^5 e R^6 é independentemente -H; ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R^5 e R^6 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

25 $-NR^7C(=O)R^8$,

em que:

R^7 é -H ou alquila C_{1-3} ;

R^8 é arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$-S(=O)R^9$ ou $-S(=O)_2R^9$,

em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;

$-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$; e

$-CN$;

5 em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser $-CH=CH-$

10 $CH=CH-$;

R^{P5} é independentemente $-H$ ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado;

alquenila C_{2-5} alifático;

alquinila C_{2-5} alifático;

15 cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

$-C(=O)OR^1$,

em que R^1 é $-H$, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila

20 C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$-OR^2$ e $-SR^2$,

em que R^2 é $-H$, arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NHEt$, $-C(=O)NMe_2$,

$-C(=O)$ morfolino, $-C(=O)$ piperidino, $-C(=O)$ piperizino;

25 $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHEt$, $-NEt_2$,

morfolino, piperidino, piperazino;

$-NHC(=O)Me$, $-NMeC(=O)Me$, $-NHC(=O)Et$,

$-NMeC(=O)Et$;

$-S(=O)R^9$ ou $-S(=O)_2R^9$,

em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;
 -F, -Cl, -Br ou -I; e
 -CN;

em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} ,
 5 cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} e alquila
 C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser -CH=CH-
 CH=CH-;

A-L- é independentemente A-NR^N-C(=X)-NR^N-;

10 X é independentemente =O ou =S;

cada R^N é independentemente -H, alquila C_{1-3} alifático
 saturado ou alquenila C_{2-3} alifático;

A é independentemente:

carboarila C_{6-14} ,

15 heteroarila C_{5-14} ,

carbocíclico C_{3-12} , ou

heterocíclico C_{3-12} ;

e é independentemente não substituído ou substituído.

42. Composto de acordo com a reivindicação 41, caracterizado
 20 pelo fato de que J é independentemente -O-.

43. Composto de acordo com a reivindicação 41, caracterizado
 pelo fato de que J é independentemente -NR^{N1}-.

44. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
 de 41 a 43, caracterizado pelo fato de que Q é -O-.

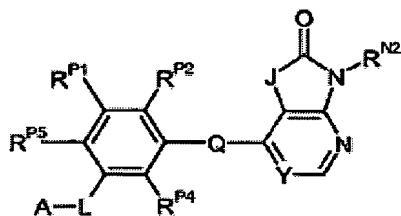
25 45. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
 de 41 a 43, caracterizado pelo fato de que Q é -S-.

46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
 de 41 a 45, caracterizado pelo fato de que cada um dos grupos R^N é
 independentemente -H ou -Me.

47. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 41 a 45, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=X)-NH-.

5 48. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 41 a 45, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-NH-C(=O)-NH-.

10 49. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacologicamente aceitáveis:



em que:

J é independentemente $-O-$ ou $-NR^{N1}-$;

R^{N1} , se presente, é independentemente $-H$ ou um grupo selecionado de:

15 alquila C_{1-5} alifático saturado,

alquenila C_{2-5} alifático,

alquinila C_{2-5} alifático,

cicloalquila C_{3-6} saturado,

cicloalquenila C_{3-6} ;

20 carboarila C_6 ;

heteroarila C_{5-6} ; e

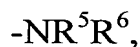
heterocíclico C_{5-6} ;

e é independentemente não substituído ou substituído;

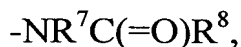
R^{N2} é independentemente $-H$ ou um grupo selecionado de:

25 alquila C_{1-5} alifático saturado,

- alquenila C₂₋₅ alifático,
 alquinila C₂₋₅ alifático,
 cicloalquila C₃₋₆ saturado,
 cicloalquenila C₃₋₆;
 5 carboarila C₆;
 heteroarila C₅₋₆; e
 heterocíclico C₅₋₆;
 e é independentemente não substituído ou substituído;
 Y é independentemente -CH=;
 10 Q é independentemente -O- ou -S-;
 cada um de R^{P1}, R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou um
 grupo selecionado de:
 alquila C₁₋₅ alifático saturado;
 alquenila C₂₋₅ alifático;
 15 alquinila C₂₋₅ alifático;
 cicloalquila C₃₋₆ saturado;
 cicloalquenila C₃₋₆;
 haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;
 -C(=O)OR¹,
 20 em que R¹ é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila
 C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;
 -OR² e -SR²,
 em que R² é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila
 C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;
 25 -C(=O)NR³R⁴,
 em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila
 C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R³ e R⁴
 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um
 anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;



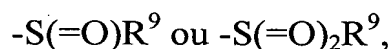
em que cada um de R^5 e R^6 é independentemente -H; ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ; ou R^5 e R^6 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um
 5 anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;



em que:

R^7 é -H ou alquila C_{1-3} ;

R^8 é arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} ou
 10 alquila C_{1-7} ;



em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;

-F, -Cl, -Br ou -I; e

-CN;

15 em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou substituído;

e adicionalmente $\text{R}^{\text{P}1}$ e $\text{R}^{\text{P}2}$ quando juntos podem ser -CH=CH-

20 CH=CH-;

$\text{R}^{\text{P}5}$ é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-5} alifático saturado;

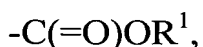
alquenila C_{2-5} alifático;

alquinila C_{2-5} alifático;

25 cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

haloalquila C_{1-5} alifático saturado;



em que R^1 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila

C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$-OR^2$ e $-SR^2$,

em que R^2 é -H, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila

C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

5 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NHEt$, $-C(=O)NMe_2$,

$-C(=O)$ morfolino, $-C(=O)$ piperidino, $-C(=O)$ piperizino;

$-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHEt$, $-NEt_2$,

morfolino, piperidino, piperazino;

$-NHC(=O)Me$, $-NMeC(=O)Me$, $-NHC(=O)Et$,

10 $-NMeC(=O)Et$;

$-S(=O)R^9$ ou $-S(=O)_2R^9$,

em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;

$-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$; e

$-CN$;

15 em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} ,
cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ,
heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou
substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser $-CH=CH-$

20 $CH=CH-$;

A-L- é independentemente $A-C(=X)-NR^N-$;

X é independentemente $=O$ ou $=S$;

cada R^N é independentemente -H, alquila C_{1-3} alifático
saturado ou alquenila C_{2-3} alifático,

25 A é independentemente:

carboarila C_{6-14} ,

heteroarila C_{5-14} ,

carbocíclico C_{3-12} , ou

heterocíclico C_{3-12} ;

e é independentemente não substituído ou substituído.

50. Composto de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que J é independentemente -O-.

51. Composto de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que J é independentemente -NR^{N1}-.

52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 49 a 51, caracterizado pelo fato de que Q é -O-.

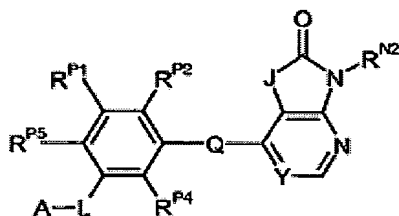
53. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 49 a 51, caracterizado pelo fato de que Q é -S-.

54. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 49 a 53, caracterizado pelo fato de que cada um dos grupos R^N é independentemente -H ou -Me.

55. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 49 a 53, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-C(=X)-NH-.

56. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 49 a 53, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente A-C(=O)-NH-.

57. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

J é independentemente -O- ou -NR^{N1}-;

R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um grupo

seleccionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado,

alquenila C₂₋₅ alifático,

alquinila C₂₋₅ alifático,

5 cicloalquila C₃₋₆ saturado,

cicloalquenila C₃₋₆;

carboarila C₆;

heteroarila C₅₋₆; e

heterocíclico C₅₋₆;

10 e é independentemente não substituído ou substituído;

R^{N^2} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C₁₋₅ alifático saturado,

alquenila C₂₋₅ alifático,

alquinila C₂₋₅ alifático,

15 cicloalquila C₃₋₆ saturado,

cicloalquenila C₃₋₆;

carboarila C₆;

heteroarila C₅₋₆; e

heterocíclico C₅₋₆;

20 e é independentemente não substituído ou substituído;

Y é independentemente -CH=;

Q é independentemente -O- ou -S-;

cada um de R^{P_1} , R^{P_2} e R^{P_4} é independentemente -H ou um

grupo seleccionado de:

25 alquila C₁₋₅ alifático saturado;

alquenila C₂₋₅ alifático;

alquinila C₂₋₅ alifático;

cicloalquila C₃₋₆ saturado;

cicloalquenila C₃₋₆;

haloalquila C₁₋₅ alifático saturado;

-C(=O)OR¹,

em que R¹ é -H, arila C₃₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

5 -OR² e -SR²,

em que R² é -H, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

-C(=O)NR³R⁴,

em que cada um de R³ e R⁴ é independentemente -H; ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R³ e R⁴ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

-NR⁵R⁶,

em que cada um de R⁵ e R⁶ é independentemente -H; ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇; ou R⁵ e R⁶ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

-NR⁷C(=O)R⁸,

em que:

20 R⁷ é -H ou alquila C₁₋₃;

R⁸ é arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ ou alquila C₁₋₇;

-S(=O)R⁹ ou -S(=O)₂R⁹,

em que R⁹ é alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂ ou arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇;

25 -F, -Cl, -Br ou -I; e

-CN;

em que cada alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, arila C₅₋₁₂ alquila C₁₋₇, arila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₂ e alquila C₁₋₇ é independentemente não substituído ou

substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-$;

R^{P5} é independentemente $-\text{H}$ ou um grupo selecionado de:

5 alquila C_{1-5} alifático saturado;

alquenila C_{2-5} alifático;

alquinila C_{2-5} alifático;

cicloalquila C_{3-6} saturado;

cicloalquenila C_{3-6} ;

10 haloalquila C_{1-5} alifático saturado;

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$,

em que R^1 é $-\text{H}$, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila
 C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$-\text{OR}^2$ e $-\text{SR}^2$,

15 em que R^2 é $-\text{H}$, arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} , heterociclila
 C_{3-12} ou alquila C_{1-7} ;

$\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{morfolino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{piperidino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{piperizino}$;

$-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NEt}_2$,

20 morfolino, piperidino, piperazino;

$-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$,

$-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Et}$;

$-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$,

em que R^9 é alquila C_{1-7} , arila C_{5-12} ou arila C_{5-12} alquila C_{1-7} ;

25 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$; e

$-\text{CN}$;

em que cada alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} ,
 cicloalquila C_{3-6} , cicloalquenila C_{3-6} , arila C_{5-12} alquila C_{1-7} , arila C_{2-12}
 heterociclila C_{3-12} e alquila C_{1-7} é independentemente não substituído ou

substituído;

e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser $-CH=CH-CH=CH-$;

A-L- é independentemente $A-NR^N-C(=X)-$;

5 X é independentemente $=O$ ou $=S$;

- cada R^N é independentemente $-H$, alquila C_{1-3} alifático saturado ou alquenila C_{2-3} alifático;

A é independentemente:

carboarila C_{6-14} ,

10 heteroarila C_{5-14} ,

carbocíclico C_{3-12} , ou

heterocíclico C_{3-12} ;

e é independentemente não substituído ou substituído.

15 58. Composto de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que J é independentemente $-O-$.

59. Composto de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que J é independentemente $-NR^{N1}-$.

60. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 57 a 59, caracterizado pelo fato de que Q é $-O-$,

20 61. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 57 a 59, caracterizado pelo fato de que Q é $-S-$.

62. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 57 a 61, caracterizado pelo fato de que cada um dos grupos R^N é independentemente $-H$ ou $-Me$.

25 63. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 57 a 61, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente $A-NH-C(=X)-$.

64. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 57 a 61, caracterizado pelo fato de que o grupo A-L- é independentemente

A-NH-C(=O)-.

65. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 5 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;
 -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;
 -CECH, -CH₂-C≡CH;
 ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila;
 ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila;
 10 fenila;
 piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, furanila,
 tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazol;
 pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila,
 tetraidrofuranila, tetraidropiranila e morfolinila;
 15 e é independentemente não substituído ou substituído.

66. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- alquila C₁₋₃ alifático saturado, e
 20 alquenila C₂₋₃ alifático,
 e é independentemente não substituído ou substituído.

67. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 25 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;
 -CH=CH₂ e -CH₂-CH=CH₂;
 e é independentemente não substituído ou substituído.

68. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, caracterizado pelo fato de que os substituintes em R^{N1} , se

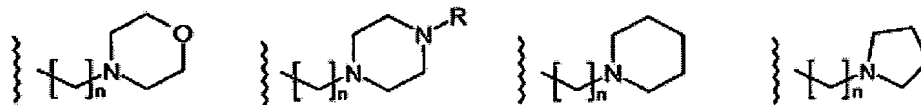
presentes, são selecionados de:

- (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido ou tioamido; (4) acila; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidróxi; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) acilóxi; (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino ou tioacilamino; (16) aminoacilamino ou aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonila; (19) sulfonato; (20) sulfonamido; (21) arila C₅₋₂₀ alquila C₁₋₇; (22) arila C₅₋₂₀; (23) heterociclila C₃₋₂₀; (24) alquila C₁₋₇; (25) oxo; (26) imino; (27) hidroxiiimino; e (28) fosfato.

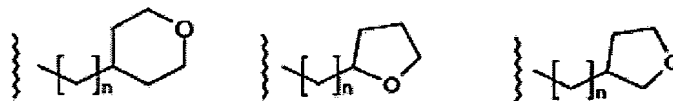
69. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, caracterizado pelo fato de que os substituintes em R^{N1}, se presentes, são selecionados de: (3) amido ou tioamido; (4) acila; (8) hidróxi; (9) éter; (14) amino; (18) sulfonila; (22) arila C₅₋₂₀; e (23) heterociclila C₃₋₂₀.

70. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, caracterizado pelo fato de que R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou -(CH₂)_nR, em que n é independentemente 1, 2 ou 3 e R é independentemente -H ou um substituinte.

71. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1}, se presente, é selecionado dos seguintes grupos, em que n é independentemente 1, 2 ou 3 e R é independentemente -H ou alquila C₁₋₃:

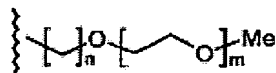


72. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1}, se presente, é selecionado dos seguintes grupos, em que n é independentemente 1, 2 ou 3:



73. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1}, se presente, é selecionado dos

seguintes grupos, em que n é independentemente 1, 2 ou 3 e m é independentemente 0, 1, 2 ou 3:



74. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é não substituído.

5 75. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é independentemente -H ou -Me.

10 76. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é independentemente -Me.

77. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^{N1} , se presente, é independentemente -H.

15 78. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 77, caracterizado pelo fato de que R^{N2} , se presente, é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C_{1-3} alifático saturado, e

alquenila C_{2-3} alifático,

e é independentemente não substituído ou substituído.

20 79. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 77, caracterizado pelo fato de que R^{N2} , se presente, é independentemente -H ou -Me.

25 80. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 77, caracterizado pelo fato de que R^{N2} , se presente, é independentemente -Me.

81. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 77, caracterizado pelo fato de que R^{N2} , se presente, é independentemente -H.

82. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- 5 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;
 -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;
 -C≡CH, -CH₂-C≡CH;
 ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila;
 ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila;
 -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃;
 10 -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt;
 -OH, -OMe, -OEt, -SH, -SMe, -SEt;
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NH₂Et, -C(=O)NMe₂,
 -C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;
 -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂, morfolino, piperidino,
 15 piperazino;
 -NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et,
 -NMeC(=O)Et;
 -F, -Cl, -Br ou -I; e
 -CN;
 20 e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser -CH=CH-
 CH=CH-; e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser -CH=CH-
 CH=CH-.

83. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

- alquila C₁₋₃ alifático saturado,
 alquenila C₂₋₃ alifático,
 haloalquila C₁₋₅ alifático saturado,
 -S(=O)R⁹ e -S(=O)₂R⁹, em que R⁹ é alquila C₁₋₅ alifático

saturado;

-F, -Cl, e

-SR², em que R² é alquila C₁₋₃ alifático saturado.

5 84. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um grupo selecionado de:

alquila C₁₋₃ alifático saturado,

alquenila C₂₋₃ alifático,

haloalquila C₁₋₅ alifático saturado, e

10 -F, -Cl.

85. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -S(=O)Me, -S(=O)₂Me, -F, -Cl ou -SMe.

15 86. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -F ou -Cl.

20 87. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 86, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1} e R^{P2} é independentemente outro que não -H e cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

88. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

25 89. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que:

R^{P1} e R^{P2} quando juntos são -CH=CH-CH=CH-; e

cada um de R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H.

90. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que:

R^{P1} e R^{P5} quando juntos são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; e
cada um de R^{P2} e R^{P4} é independentemente $-\text{H}$.

91. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente carboarila C₆₋₁₄ ou heteroarila C₆₋₁₄ e é independentemente não substituído ou substituído.

92. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente carboarila C₆₋₁₀ monocíclico ou bicíclico ou heteroarila C₆₋₁₀ monocíclico ou bicíclico e é independentemente não substituído ou substituído.

93. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente carboarila C₆ monocíclico ou heteroarila C₅₋₆ monocíclico e é independentemente não substituído ou substituído.

94. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirrolila, piridinila, furanila, tienila, benzotienila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, benzotiadiazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tetrazolila, quinolinila ou isoquinolinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

95. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanila, benzotienila, benzotiadiazolila, quinolinila ou isoquinolinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

96. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanila, benzotienila ou benzotiadiazolila; e é

independentemente não substituído ou substituído.

97. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila ou piridinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

98. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente fenila e é independentemente não substituído ou substituído.

99. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente pirazolila e é independentemente não substituído ou substituído.

100. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente naftila e é independentemente não substituído ou substituído.

101. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente piridinila e é independentemente não substituído ou substituído.

102. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente cicloalquila C₃₋₁₂ saturado, cicloalquenila C₃₋₁₂ ou heterocíclico C₃₋₁₂ e é independentemente não substituído ou substituído.

103. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente cicloalquila C₅₋₈ saturado, cicloalquenila C₅₋₈ ou heterocíclico C₅₋₈ e é independentemente não substituído ou substituído.

104. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é

independentemente cicloalquila C₅₋₈ monocíclico saturado, cicloalquenila C₅₋₈ monocíclico ou heterocíclico C₅₋₈ monocíclico e é independentemente não substituído ou substituído.

105. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 90, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: ciclopentila, cicloexila, tetraidrofurânila, tetrahidropirânila, dioxanila, pirrolidinila, piperidinila ou piperzinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

106. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 105, caracterizado pelo fato de que os substituintes em A, se presentes, são independentemente selecionados de:

(1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido ou tioamido; (4) acila; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidróxi; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) acilóxi; (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino ou tioacilamino; (16) aminoacilamino ou aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonila; (19) sulfonato; (20) sulfonamido; (21) arila C₅₋₂₀ alquila C₁₋₇; (22) arila C₅₋₂₀; (23) heterociclila C₃₋₂₀; (24) alquila C₁₋₇; (25) oxo; (26) imino; (27) hidroxiiimino; e (28) fosfato;

e adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂O-.

107. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 105, caracterizado pelo fato de que os substituintes em A, se presentes, são independentemente selecionados de:

(1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido ou tioamido; (4) acila; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidróxi; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) acilóxi; (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino ou tioacilamino; (16) aminoacilamino ou aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonila; (19) sulfonato; (20) sulfonamido; (21) arila C₅₋₂₀ alquila C₁₋₇; (22) arila C₃₋₂₀; (23) heterociclila C₃₋₂₀; (24) alquila C₁₋₇; (25) oxo; (26) imino; (27) hidroxiiimino;

(28) fosfato.

108. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 105, caracterizado pelo fato de que os substituintes em A, se presentes, são independentemente selecionados de:

5 $-G^1$ ou $-G^2$ e adicionalmente, dois substituintes adjacentes, se presentes, quando juntos, podem formar $-OCH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2O-$,

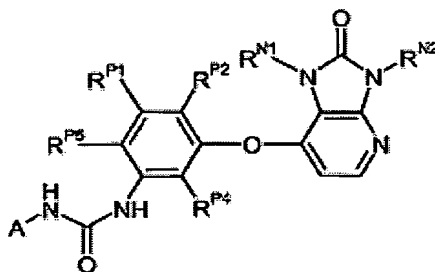
em que:

 cada $-G^1$ é independentemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^Z$, $-CF_3$, $-OH$,
 10 $-OR^Z$, $-SR^Z$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-SCF_2CF_2H$, $-NH_2$, $-NHR^Z$, NR^Z_2 ,
 pirrolidino, piperidino, piperazino, N-metil-piperazino, morfolino ou
 tiomorfolino; em que cada R^Z é alquila C_{1-6} alifático saturado ou cicloalquila
 C_{3-6} saturado; e

 cada $-G^2$ é independentemente: fenila, piridila, pirimidinila,
 pirazinila, piridazinila, pirrolila, imidazolila ou $-CH_2$ -fenila; em que cada
 15 fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, pirrolila e imidazolila é
 opcionalmente substituído com um ou mais grupos $-G^1$.

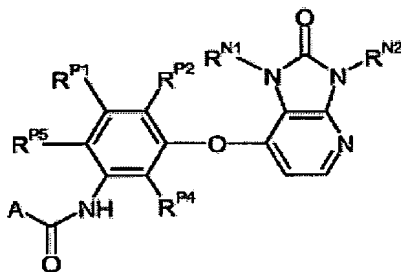
109. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 105, caracterizado pelo fato de que A é não substituído.

20 110. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais,
 solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e
 pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:

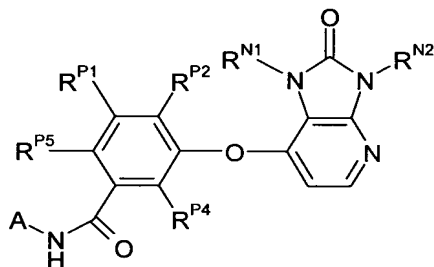


111. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais,

solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:

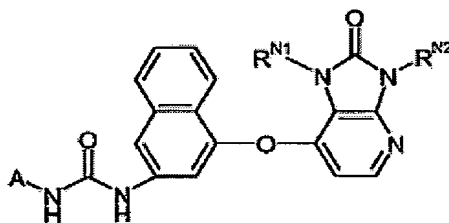


112. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



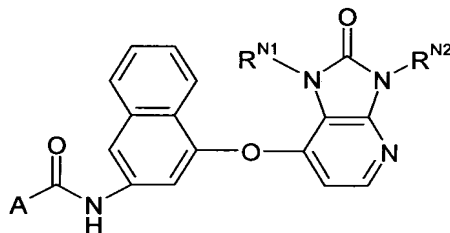
113. Composto de acordo com as reivindicações 109 ou 110, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H, -Me, -CF₃, -F, -Cl ou -SMe.

114. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:

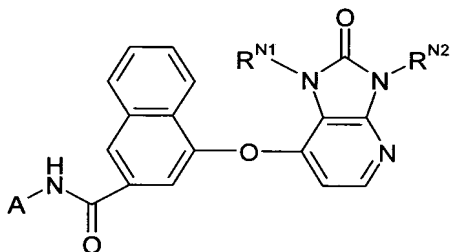


115. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e

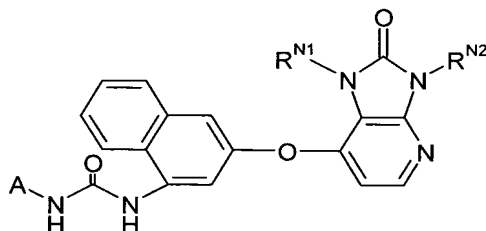
pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



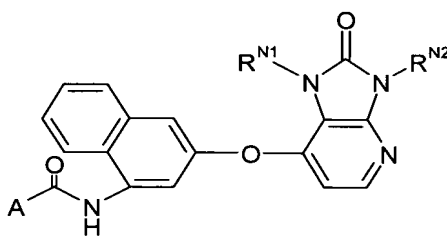
116. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



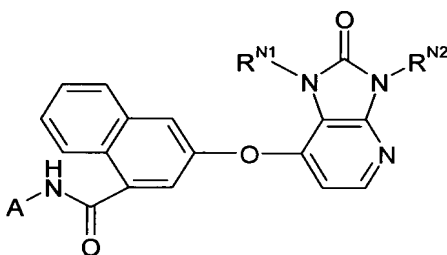
117. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



118. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



119. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos tendo a seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacologicamente aceitáveis:



120. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanila, benzotienila, benzotiadiazolila, quinolinila ou isoquinolinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

121. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila, piridinila, furanila, benzotienila ou benzotiadiazolila; e é independentemente não substituído ou substituído.

122. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente: fenila, naftila, pirazolila ou piridinila; e é independentemente não substituído ou substituído.

123. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente fenila e é independentemente não substituído ou substituído.

124. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente pirazolila e é independentemente não substituído ou substituído.

5 125. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente naftila e é independentemente não substituído ou substituído.

10 126. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 119, caracterizado pelo fato de que A é independentemente piridila e é independentemente não substituído ou substituído.

15 127. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 126, caracterizado pelo fato de que A é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionado de:

-F, -Cl, -Br, -I;

-OH;

-OMe, -OEt, -OCF₃;

20 -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, piperidino, piperazino, morfolino;

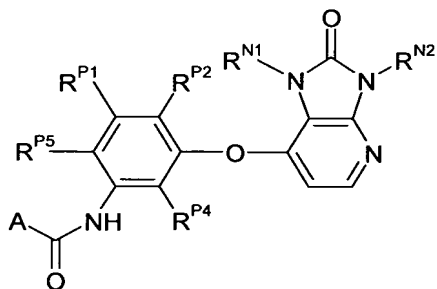
-Me, -Et e -CF₃.

128. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 127, caracterizado pelo fato de que R^{N1} é independentemente -H ou -Me.

25 129. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 110 a 128, caracterizado pelo fato de que R^{N2} é independentemente -H ou -Me.

130. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos das seguintes fórmulas e sais,

solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

R^{N1} é independentemente -H ou -Me;

5

R^{N2} é independentemente -H ou -Me;

cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P4} e R^{P5} é independentemente -H ou -F; e

A é independentemente fenila ou pirazolila; e é

independentemente não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionado de: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{ZZ}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{ZZ}$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, -

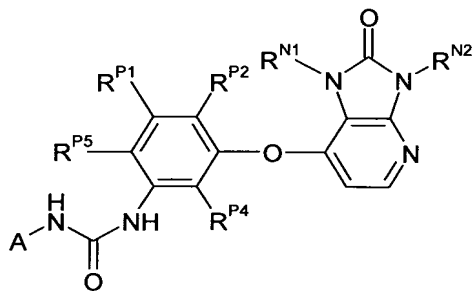
10

SCF_3 , pirrolila, pirrolidinila, piperidinila e -Ph; em que cada $-R^{ZZ}$ é independentemente alquila C_{1-4} alifático saturado; e em que -Ph é fenila e é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionado de: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{ZZ}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{ZZ}$ e $-OCF_3$.

131. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

15

pelo fato de que é selecionado de compostos das seguintes fórmulas e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

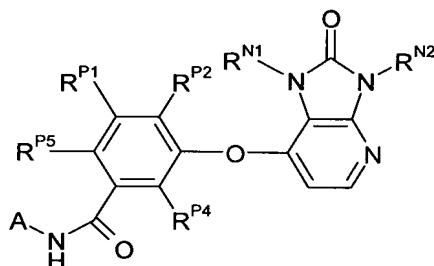
R^{N1} é independentemente -H ou -Me;

R^{N2} é independentemente -H ou -Me;

cada um de R^{P1} , R^{P2} , R^{P4} e R^{P5} é independentemente -H ou -F; e

A é independentemente fenila ou pirazolila; e é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{ZZ}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{ZZ}$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-SCF_3$, pirrolila, pirrolidinila, piperidinila e -Ph; em que cada $-R^{ZZ}$ é independentemente alquila C_{1-4} alifático saturado; e em que -Ph é fenila e é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{ZZ}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{ZZ}$ e $-OCF_3$.

10 132. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos das seguintes fórmulas e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

15 R^{N1} é independentemente -H ou -Me;

R^{N2} é independentemente -H ou -Me;

cada um de R^{P1} , R^{P2} e R^{P4} é independentemente -H ou -F; e

A é independentemente fenila ou pirazolila; e é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{ZZ}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{ZZ}$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-SCF_3$, pirrolila, pirrolidinila, piperidinila e -Ph; em que cada $-R^{ZZ}$ é independentemente alquila C_{1-4} alifático saturado; e em que -Ph é fenila e é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{ZZ}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{ZZ}$ e $-OCF_3$.

133. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 132, caracterizado pelo fato de que tem um peso molecular de 300 a 1000.

5 134. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 133 e um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

10 135. Método para preparar uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende misturar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 133 e um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

136. Método para inibir a atividade de RAF em uma célula, *in vitro* ou *in vivo*, caracterizado pelo fato de que compreende contactar a célula com uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 133.

15 137. Método para inibir proliferação celular, *in vitro* ou *in vivo*, caracterizado pelo fato de que compreende contactar a célula com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 133.

20 138. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 133, caracterizado pelo fato de que é para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

25 139. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 133, caracterizado pelo fato de que é para o uso em um método de tratamento pela terapia de uma doença ou condição do corpo humano ou animal que são melhoradas pela inibição de RAF.

140. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 133, caracterizado pelo fato de que é para o uso em um método de tratamento pela terapia de uma condição proliferativa do corpo humano ou animal.

141. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 133, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de uma doença ou condição que são melhoradas pela inibição de RAF.

5 142. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 133, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de uma condição proliferativa.

10 143. Método para tratar uma doença ou condição que são melhoradas pela inibição de RAF, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 133.

15 144. Método para tratar uma condição proliferativa, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 133.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARA INIBIR A ATIVIDADE DE RAF EM UMA CÉLULA, IN VITRO OU IN VIVO, PARA INIBIR PROLIFERAÇÃO CELULAR, IN VITRO OU IN VIVO, E PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E, USO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito a certos compostos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona e oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona e seus análogos, que, *inter alia*, inibem a atividade de RAF (por exemplo, B RAF), inibem a proliferação celular, tratam o câncer, etc., e mais particularmente aos compostos das fórmulas: em que: J é independentemente -O- ou -NR^{N1}; R^{N1}, se presente, é independentemente -H ou um substituinte; R é independentemente -H ou um substituinte; Y é independentemente -CH= ou -N=; Q é independentemente -(CH₂)_j-M-(CH₂)_k- em que: j é independentemente 0, 1 ou 2; k é independentemente 0, 1, ou 2; j + k é 0, 1, ou 2; M é independentemente O-, -S-, -NH-, -NMe- ou -CH₂-; cada um de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} e R^{P4} é independentemente -H ou um substituinte; e adicionalmente R^{P1} e R^{P2} quando juntos podem ser CH=CH-CH=CH-; e adicionalmente R^{P1} e R^{P5} quando juntos podem ser CH=CH-CH=CH; L é independentemente: um grupo ligador formado por uma cadeia de 2, 3 ou 4 porções ligadoras; cada porção ligadora é independentemente CH₂-, -NR^N-, -C(=X)- ou -S(=O)₂-; ou: exatamente uma porção ligadora é -NR^N-, ou: exatamente duas porções ligadoras são -NR^N-, ou: exatamente uma porção ligadora é -C(=X)- e nenhuma porção ligadora é S(=O)₂, ou: exatamente uma porção ligadora é S(=O)₂ e nenhuma porção ligadora é -C(=X)-; nenhuma de duas porções ligadoras adjacentes é -NR^N-; X é independentemente =O ou =S; cada R^N é independentemente -H ou um substituinte; A é independentemente: carboarila C₆₋₁₄, heteroarila C₅₋₁₄, carbocíclico C₃₋₁₂,

heterocíclico C₃₋₁₂; e é independentemente não substituído ou substituído; e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas quimicamente protegidas e pró-drogas dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis. A presente invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que

5 compreendem tais compostos e ao uso de tais compostos e composições, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, para inibir a atividade de RAF (por exemplo, B-RAF), para inibir a atividade de tirosina quinase de receptor (RTK), para inibir a proliferação celular e no tratamento de doenças e condições que são melhoradas pela inibição de RAF, RTK, etc., condições proliferativas tais

10 como câncer (por exemplo, câncer colorretal, melanoma), etc.