



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

(21) PI 0718459-0 A2



(22) Data de Depósito: 18/09/2007
(43) Data da Publicação: 03/12/2013
(RPI 2239)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/16
A61P 35/00
A61P 37/00
A61K 31/519
A61K 31/53

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLO(1,5-A) (1,3,5) TRIAZINA E PIRAZOLO(1,5-A) PIRIMIDINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 17/09/2007 US 11/856,476,
18/09/2006 US 60/845,314

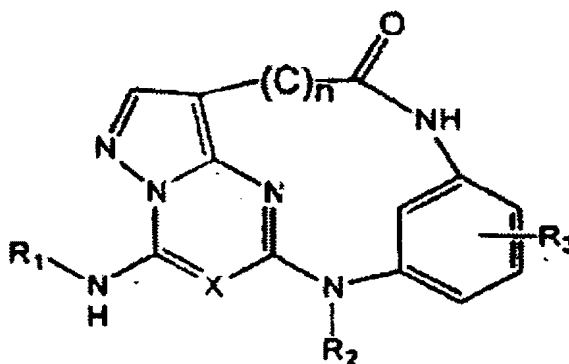
(73) Titular(es): Polaris Group

(72) Inventor(es): Carin L. Perretta, Philip Eugene Erickson,
Shaosong Chu, Zhe Nie

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007020231 de
18/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/036277de
27/03/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRAZOLO(1,5-A) (1,3,5)TRIAZINA E PIRAZOLO(1,5-A)PIRIMIDINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. §119(e) do pedido de patente U.S. provisório Nº 60/845.314, depositado em 18 de Setembro de 2006 e pedido de patente U.S. Nº 11/856.476, depositado em 17 de Setembro de 2007.

Os conteúdos dos pedidos de patente acima mencionados são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos químicos que são úteis, por exemplo, como inibidores de proteína quinases para o tratamento de câncer, distúrbios neurológicos, distúrbios autoimunes e outras doenças e métodos de uso de tais compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A homeostase requer sinalização entre as células para coordenar atividades, tais como proliferação e diferenciação celular. Sinalização inapropriada pode causar ou exacerbar patologias do sistema imune, tais como alergias, doenças autoimunes e inflamação, bem como malignidades neurológicas e cardiovasculares. Em particular, câncer, a proliferação descontrolada de células, está fortemente associado à ruptura na sinalização celular anormal. A sinalização, com frequência, envolve transferência catalisada de grupos fosforila para e de resíduos de serina, treonina e tirosina sobre proteínas como parte da transdução de sinal, uma etapa catalisada por enzimas denominadas proteínas quinases. Por essa razão, esforços para tratar câncer e outras doenças têm dirigido atenção à inibição de proteínas quinases.

CK2, uma proteína quinase de serina/treonina essencial, até recentemente não era considerada como um possível alvo em quimioterapia de câncer, mas uma ampla variedade de cânceres exibe níveis elevados de atividade de CK2 que se correlacionam com a agressividade de crescimento de tumor. Além disso, diminuição da atividade de CK2, através do uso de

pequenas moléculas, superexpressão dominante negativa de mutantes inativos de quinase, métodos anti-senso ou pequenos RNAs de interferência, diminui a proliferação celular, aumenta o nível de apoptose em células cancerígenas e erradica as células de câncer de próstata humano PC3 de camundongos trazendo tumor. Os inibidores de CK2 existentes, tais como emodina, cumarinas, TBB (triazol), quinazolininas, DRB e quercetina, contudo, embora úteis para estudos em laboratório, carecem das qualidades de um agente quimioterapêutico clinicamente útil.

Permanece uma necessidade, portanto, por compostos que inibem a atividade de CK2, para o tratamento de patologias associadas à fosforilação catalisada por essa proteína quinase.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção proporciona uma nova classe de inibidores de proteína quinase baseados em compostos macrocíclicos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina e pirazolo[1,5-a]pirimidina, métodos de uso dos mesmos, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Tais compostos, pró-fármacos, metabólitos, polimorfos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são coletivamente referidos como "agentes".

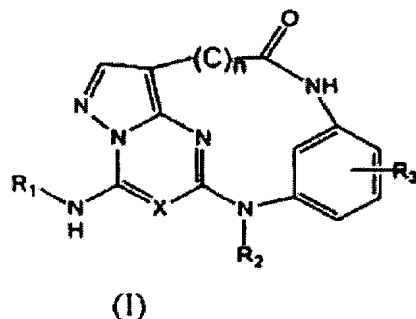
A invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um agente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Assim, os agentes e as composições farmacêuticas da invenção contendo tais agentes são úteis no tratamento de várias doenças incluindo, mas não limitado a, aquelas associadas à proliferação celular descontrolada ou indesejada, tais como câncer, doenças autoimunes, doenças virais, doença fúngicas, distúrbios neurodegenerativos e doenças cardiovasculares.

Agentes preferidos modulam e/ou inibem a atividade de proteína quinase CK2. Assim, as composições farmacêuticas contendo tais agentes são úteis no tratamento de doenças mediadas por atividade de quinase, tal como câncer.

A invenção se refere, de modo geral, a compostos de Fórmula

(I), bem como pró-fármacos, metabólitos farmacologicamente aceitáveis, polimorfos e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos:



em que:

R1 é alquila, alquenila, alquinila, arila ou heteroarila.

5 R2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila ou heteroarila;
grupos R3 são independentemente hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, arila, heteroarila ou halo:

10 (C) é um grupo selecionado de alquila opcionalmente substituída, alquenila e alquinila, onde n = 2-6

X é CH ou N.

A invenção também se refere a métodos de tratamento de doenças proliferativas, tais como câncer, doenças autoimunes, doenças virais, doenças fúngicas, distúrbios neurodegenerativos e doenças cardiovasculares compreendendo administração de quantidades eficazes de um agente da invenção a um indivíduo que precisa de tal tratamento.

15 A invenção ainda se refere a métodos de modulação e/ou inibição da atividade de proteína quinase de CK2 através de administração de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, pró-fármaco farmacologicamente aceitável ou sal farmacologicamente aceitável de tal composto ou metabólito do mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

25 A menos que de outro modo especificado, os termos técnicos aqui tomam seus significados usuais, especialmente aqueles especificados em McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, 6ª edição.

"Alquila" se refere a cadeias de hidrocarboneto retas ou ramificadas contendo de 1 a 8 átomos de carbono, enquanto que "alquileno" e "alquinila" se referem às cadeias correspondentes contendo uma ligação dupla ou tripla, respectivamente. Grupos alquila, alquileno e alquinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em mercapto, nitro, ciano, azido e halo.

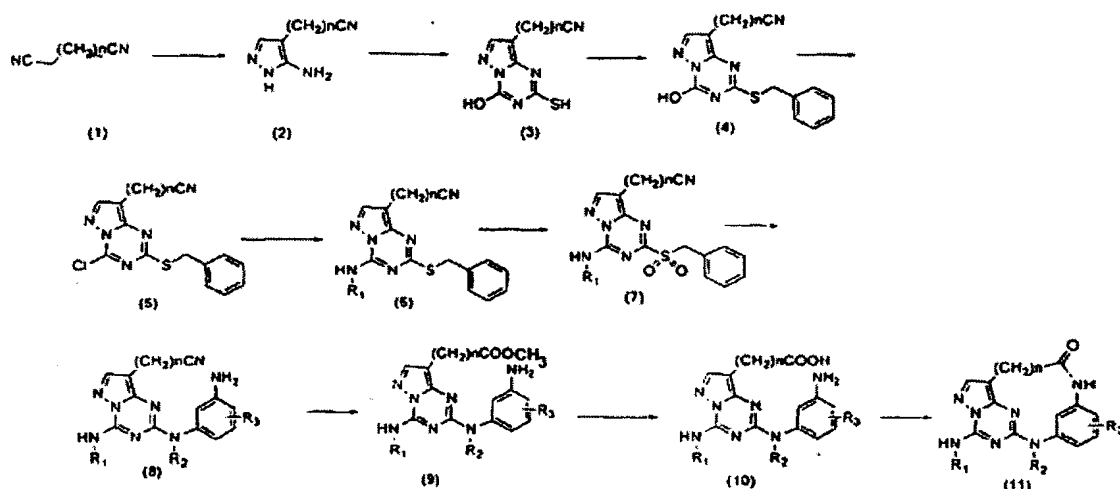
"Heteroarila" se refere a anéis aromáticos de 5 e 6 elementos tendo um ou mais heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S.

Em modalidades preferidas da invenção, R1 é arila, de preferência arila substituída, mais preferivelmente fenila substituída. Descobriu-se que compostos nos quais R1 é N-alquil-N-alquilpirrolidinil-carbonil-fenila (por exemplo, N-metil-N-(1-metil-pirrolidinil)-carbonil)-fenila, conforme no composto 11g) ou N-alquil-N-alquilaminoalquila (por exemplo, N-metil-N-etilaminoetila, conforme no composto 11s) são particularmente úteis. Em determinados compostos preferidos, cada grupo R2 e R3 é hidrogênio (C) é alquila, n = 4 e/ou X é N.

Compostos de Fórmula (I) baseados em pirimidina (X = C) e triazina (X = N) são úteis, por exemplo, para influenciar a atividade de proteínas quinases. Mais particularmente, os compostos são úteis como agentes antiproliferação, assim, proporcionando tratamentos para câncer ou outras doenças associadas à proliferação celular mediada por proteínas quinases.

Os agentes da invenção podem ser preparados através de esquemas sintéticos descritos abaixo. Compostos de Fórmula (I) baseados em triazina, por exemplo, podem ser preparados de acordo com o Esquema 1:

Esquema 1



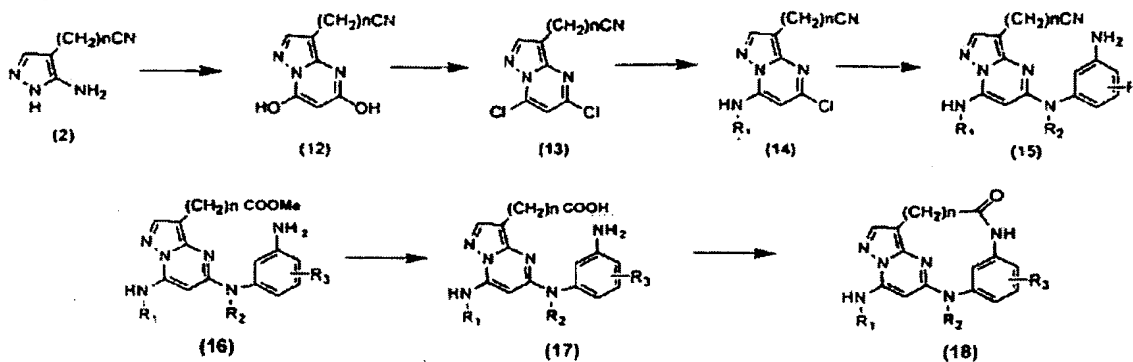
A síntese de tais compostos começou a partir de compostos de diciano (1). Tratamento com NaH, seguido por formiato de etila, proporcionou os derivados de 2-formil-dinitrila intermediários os quais, quando de tratamento com hidrazina, ciclizaram para proporcionar amino pirazóis 4-substituídos (2). Os compostos (2) foram, então, tratados com isotiocianato de etoxicarbonila para formar os intermediários de tiouréia que ciclizam espontaneamente, sob condições básicas, para proporcionar os compostos (3).

Benzilação, seguida por cloração de compostos (3), proporciona os compostos (4) e (5) correspondentes. O grupo cloro dos compostos (5) foi, então, substituído por uma amina primária sob condição suave para proporcionar (6). Tratamento dos compostos (6) com mCPBA oxidou os grupos benzil-sulfanila àqueles de benzil-sulfonila (7) correspondentes. O grupo benzil-sulfonila ativado dos compostos (7) foi, então, deslocado com fenil diaminas para formar os compostos (8).

Tratamento dos compostos (8) com gás HCl em metanol proporcionou os compostos (9) os quais, quando de hidrólise em condições básicas, proporcionou os compostos (10). Tratamento dos compostos (10) com reagentes de acoplamento proporcionou os compostos macrocíclicos desejados (11).

De uma maneira similar, compostos de Fórmula (I) baseados em pirimidina ($X = CH$) foram preparados de acordo com o Esquema 2:

Esquema 2



O amino pirazol (2) 4-substituído foi primeiro tratado com etil éster de ácido clorocarbonil-acético para proporcionar os intermediários diacilados os quais foram, então, ciclizados na presença de uma base aos compostos (12). Descloração proporcionou os compostos (13), após o que deslocamentos de amina proporcionaram os compostos (14 e 15). Tratamento dos compostos (15) com gás HCl em metanol e refluxo em metanol proporcionou os compostos (16). Hidrólise alcalina proporcionou os compostos (17) e macrociclização proporcionou o produto final (18).

Sais e/ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de compostos da presente invenção podem também ser usados. Tais sais incluem aqueles formados, por exemplo, de ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fumárico, acético, propiônico, succínico, glicólico, maleico, tartárico, cítrico, malônico e metano-sulfônico.

Determinados compostos podem incluir um centro quiral, caso no qual cada enantiômero, bem como racemato correspondente, é abrangido pela presente invenção.

A presente invenção é também dirigida às formulações farmacêuticas que incluem os compostos da invenção, a despeito do modo de administração pretendido.

Dosagens terapêuticas de compostos da presente invenção podem ser prontamente determinadas através de métodos bem conhecidos na técnica.

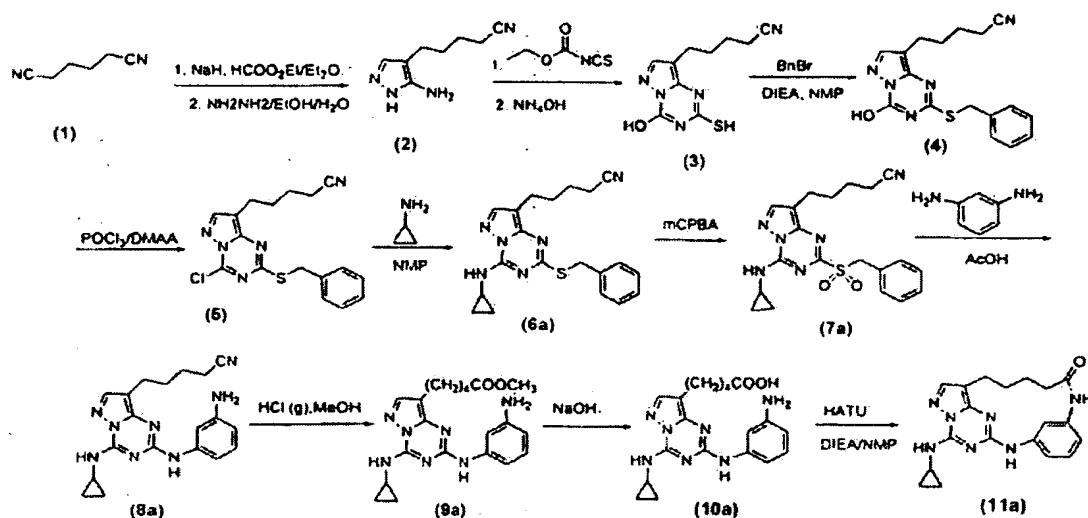
EXEMPLOS

Nos exemplos descritos abaixo, a menos que de outro modo in-

dicado, todas as partes e percentuais são em peso. Os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis, e foram usados sem outra purificação, a menos que de outro modo indicado.

- 5 As reações apresentadas abaixo foram feitas, em geral, sob uma pressão positiva de nitrogênio ou com um tubo de secagem, em temperatura ambiente (a menos que de outro modo estabelecido) em solventes anidros e os frascos de reação foram adaptados com septos de borracha para a introdução de substratos e reagentes ATRAVÉS DE uma seringa. As reações
- 10 foram analisadas através de TLC, HPLC, LC/MS ou RMN e terminadas conforme julgado pelo consumo do material de iniciação.

Esquema 3



EXEMPLO 1

5-(5-AMINO-1H-PIRAZOL-4-il)-PENTANONITRILA (2)

- 15 A uma solução de 1,5-dicianopentano (1) (6,5 mL, 50 mmols) e formiato de etila (20 mL, 250 mmols) em dietil éter seco (200 mL), hidreto de sódio (60%, 4 g, 100 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante quatro horas, esfriada para a temperatura ambiente, filtrada e enxaguada com éter e seca. A uma solução do sólido branco obtido
- 20 acima em etanol a 80%/água foi adicionada a cloridrato de hidrazina (6,29 g, 61 mmols). A mistura de reação foi ajustada para um pH de 3 com HCl concentrado e, então, submetida a refluxo durante 2 h, esfriada para a tempera-

tura ambiente e neutralizada com NaHCO_3 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi seco *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em etanol e filtrado. O filtrado foi concentrado, dissolvido em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 5%, filtrado através de uma coluna de sílica-gel curta, enxaguado com $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 5% e concentrado a fim de proporcionar 5-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-pentanonitrila 2 como um óleo. LCMS (API-ES) m/z : 164,2, 165,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 163,1 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

EXEMPLO 2

10 **5-(4-HIDRÓXI-2-MERCAPTO-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILA (3)**

A uma solução de composto (2) (4,6 g, 14 mmols) em EtOAc (50 mL) foi adicionado isotiocianato de etoxicarbonila (1,69 mL, 15 mmols) gota a gota com agitação em temperatura ambiente. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 2 h e esfriada para a temperatura ambiente. Hidróxido de amônio (10 mL) foi adicionado e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 20 h. A mistura de reação foi extraída duas vezes com NaOH a 1 M e as extrações aquosas foram combinadas, acidificadas com HCl concentrado e extraídas duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 anidro e concentrados a fim de proporcionar 5-(4-hidróxi-2-mercapto-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrila (3), como um sólido branco (2,5 g, 67%). LCMS (API-ES) m/z : 249,3, 249,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 247,9 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

EXEMPLO 3

25 **5-(2-BENZIL-SULFANIL-4-HIDRÓXI-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILA (4)**

Uma solução de composto (3) (5,3 g, 21,3 mmols) em N-metil-pirrolidinona (30 mL) foi desgaseificada *in vacuo* durante 5 min. Brometo de benzila (2,28 mL, 19, 1 mmol) e DIEA (4,4 mL, 25 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob vácuo durante 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com EtOAc. A solução de acetato foi lavada com HCl a 1 M, seguido por salmoura. O extrato orgânico foi seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e

concentrado. O resíduo foi triturado em um solvente misturado de hexano, éter e EtOAc e filtrado a fim de proporcionar 5-(2-benzil-sulfanil-4-hidróxi-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrila (4) como um sólido (6,0 g, 93%). LCMS (API-ES) m/z: 339,4, 340,0 [M+H⁺]; 338,0 [M-H⁺].

5 EXEMPLO 4

5-(2-BENZIL-SULFANIL-4-CLORO-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILA (5)

Uma solução de composto (4) (6,0 g, 17,7 mmols) e N,N-dimetilanilina (2,24 mL, 17,7 mmols) em oxicloreto de fósforo (20 mL) foi aquecida até refluxo em um tubo vedado durante 1 h. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 mL) e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado, HCl diluído, seguido por salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado a fim de proporcionar 5-(2-benzil-sulfanil-4-cloropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrila (5), o qual foi usado diretamente para a próxima etapa. LCMS (API-ES) m/z: 357,8, 358,0, 360,0 [M+H⁺].

EXEMPLO 5

5-(2-BENZIL-SULFANIL-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILA (6A)

Uma solução de composto (5) e ciclopropilamina (1,2 g, 17,7 mmols) em etanol anidro (10 mL) foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente. A mistura foi, então, diluída com EtOAc (200 mL), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Remoção do solvente proporcionou 5-(2-benzil-sulfanil-4-ciclopropilamino-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-8-il)-pentanonitrila (6) (4,3 g, 65% em duas etapas). LCMS (API-ES) m/z: 378: 379 [M+H⁺].

EXEMPLO 6

5-(4-CICLOPROPILAMINO-2-FENILMETANO-SULFONIL-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILA (7A)

A uma solução de composto (6a) (3,78 g, 10 mmols) em CH₂Cl₂ (200 mL) foi adicionado mCPBA (5,5 g, 22 mmoles, 77%). A mistura de reação foi agitada durante 2 h e filtrada. O filtrado foi lavado com NaHCO₃ satu-

rado, seguido por salmoura e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Remoção do solvente proporcionou 5-(4-ciclopropilamino-2-fenilmetano-sulfonil-pirazolo [1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrila 7a como um sólido (3,5 g, 85%). LCMS (API-ES) m/z: 410,15, 411,0 [M+H⁺]; 409,0 [M-H⁺].

5 EXEMPLO 7

5-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL-PENTANONITRILA (8A)

Uma mistura de composto (7a) (0,41 g, 1 mmol) e benzeno-1,3-diamina (2,16 g, 20 mmols) em 50 mL de AcOH foi aquecida a 70°C durante 2 h. A mistura foi, então, concentrada e o resíduo neutralizado com NaHCO_3 e extraído com EtOAc. A solução de acetato foi, então, lavada através de ácido cítrico (10%), seguida por salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada a fim de proporcionar etil éster de ácido 3-[2-(3-amino-fenilamino)-8-(4-ciano-butil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ilamino]-benzóico (8) como um óleo viscoso (0,22 g, 60%). LCMS (API-ES) m/z: 362,2, 363,0 [M+H⁺]; 361,0 [M-H⁺].

EXEMPLO 8

METIL ÉSTER DE ÁCIDO 5-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL]-PENTANÓICO (9A)

A uma solução de composto (8a) (0,18 g, 0,5 mmol) em 30 mL de MeOH foi borbulhada através de gás HCl a 0°C durante 5 mm. A mistura de reação foi vedada e agitada em temperatura ambiente durante 20 h. Uma mistura de éster e imina foi obtida, a qual foi levada a refluxo durante 2 h, a fim de proporcionar o metil éster exclusivamente. A mistura foi, então, concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO_3 , seguido por salmoura. O extrato orgânico foi seco, concentrado e purificado através de cromatografia instantânea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2:1) para proporcionar metil éster de ácido 5-[2-(3-amino-fenilamino)-4-ciclopropilamino-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-8-il]-pentanóico 9a (0,13 g, 65%). LCMS (API-ES) m/z: 395,2, 396,0 [M+H⁺]; 394,0 [M-H⁺].

EXEMPLO 9

ÁCIDO 5-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-8-IL]-PENTANÓICO (10A)

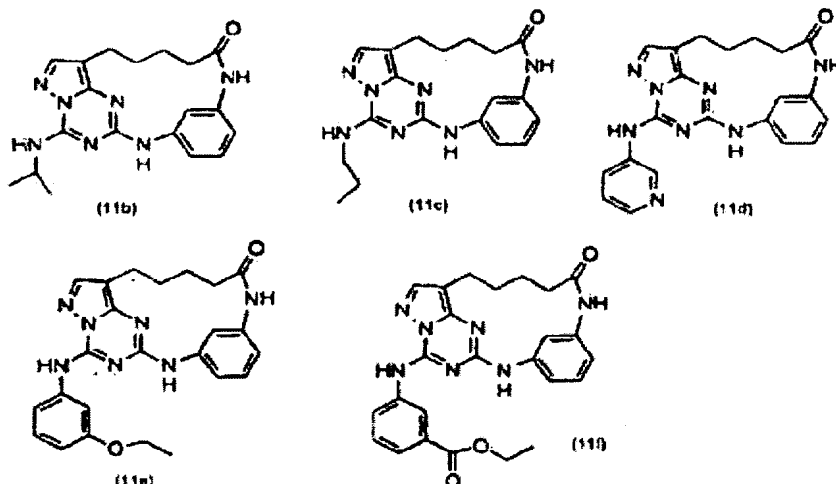
A uma solução de composto (9a) (0,12 g, 0,3 mmol) em 10 mL de MeOH e 0,5 mL de H₂O foi adicionado NaOH (40 mg, 1 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 1 h, concentrada para remover o MeOH. A solução de reação foi ajustada para um pH de 4 com HCl e o sólido foi coletado por meio de filtração, lavado com água e seco *in vacuo* sobre P₂O₅ a fim de proporcionar ácido 5-[2-(3-amino-fenilamino)-4-ciclopropilamino-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-8-il]-pentanóico (10a) (0,1 g, 90%). LCMS (API-ES) m/z: 381,2, 382,0 [M+H⁺]; 380,0 [M-H⁺].

EXEMPLO 10

(11,14)-3,5-N-{CICLOPROPIL-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-4-IL-AMINO}-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECA-8-ONA (11A)

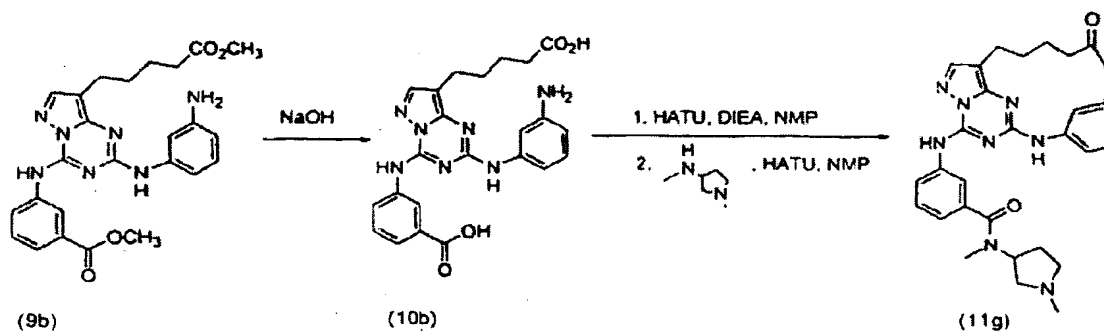
Uma solução de composto (10a) (0,1 g, 0,25 mmol) e HATU (0,12 g, 0,3 mmol) em DIEA/NMP a 5% (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. (11,14)-3,5 N-{ciclopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona (11a) foi obtida através de RP-HPLC preparativa (0,05 g, 55%) LCMS (API-ES) m/z: 363,1, 364,0 [M+H⁺]; 362,0 [M-H⁺].

De uma maneira similar àquela mencionada nos Exemplos 1-10, compostos tendo as fórmulas a seguir foram sintetizados e purificados:



EXEMPLO 11

(11,14)-3,5 N-{{[N-METIL-N-(1-METIL-PIRROLIDIN-3-IL)-CARBONIL]-FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-4-IL-AMINO}}-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECA-8-ONA (11G)

5 Esquema 4

Metil éster de ácido 1,3-[2-(3-Amino-fenilamino)-8-(4-metoxicarbonil-butil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ilamino]-benzóico (9b) foi obtido de uma maneira similar àquela mencionada no Exemplo 8. LCMS (API-ES) m/z: 489,5, 490,1 [M+H⁺]; 488,0 [M-H⁺].

10 EXEMPLO 12

ÁCIDO 3-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-8-(4-CARBÓXI-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-4-ILAMINO]-BENZÓICO (10 B)

A uma solução de composto (9 b) (1,5 g, 3,06 mmols) em 50 mL de MeOH e 5 mL de H₂O foi adicionado NaOH (400 mg, 10 mmols). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 1 h e concentrada. HCl concentrado foi adicionado para acidificar a solução. O sólido foi coletado por meio de filtração, lavado com água e seco *in vacuo* sobre P₂O₅ a fim de proporcionar metil éster de ácido 1,3-[2-(3-amino-fenilamino)-8-(4-metoxicarbonil-butil)-pirazolo[1,5-a] [1,3,5]triazin-4-ilamino]-benzóico (13a) (1,3 g, 93%).

LCMS (API-ES) m/z: 461,4, 462,0 [M+H⁺]; 460,1 [M-H⁺].

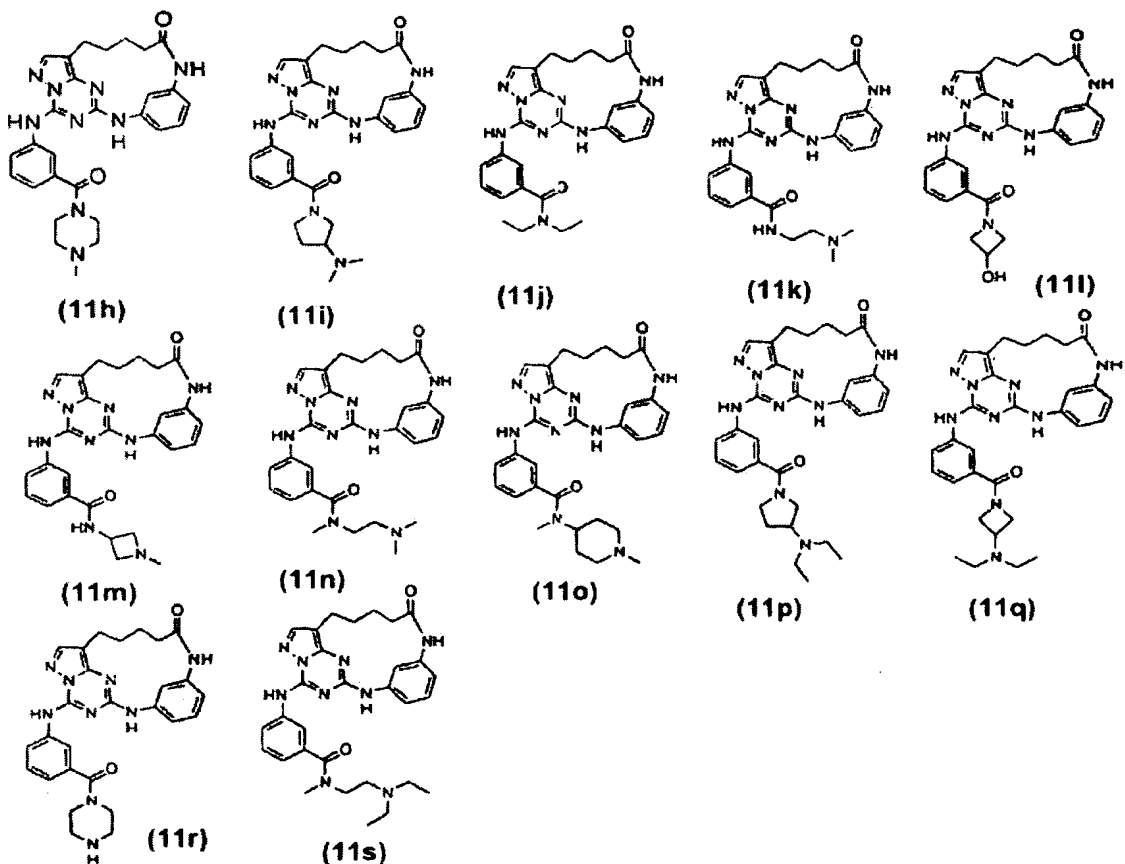
EXEMPLO 13

(11,14)-3,5 N-{{[N-METIL-N-(1-METIL-PIRROLIDIN-3-IL)-CARBONIL]-FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-4-IL-AMINO}}-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECA-8-ONA (11 G)

A uma mistura de composto (10b) (300 mg, 0,6 mmol), DIEA (0,45 mL) em 60 mL de NMP foi adicionado HATU (410 mg, 1,08 mmol). A

mistura de reação foi submetida a ultrassom durante 5 min e deixada descansar durante 0,5 h em temperatura ambiente. Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amina (0,117 mL, 0,9 mmol) foi adicionada, seguida por HATU adicional (228 mg, 0,6 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. O produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparativa para proporcionar (11,14)-3,5-N-[[{N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-carbonil}-fen-3-il]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona (11g) (210 mg, 57%). LCMS (API-ES) m/z: 539,6, 540,2 [M+H+]; 538,1 [M-H+].

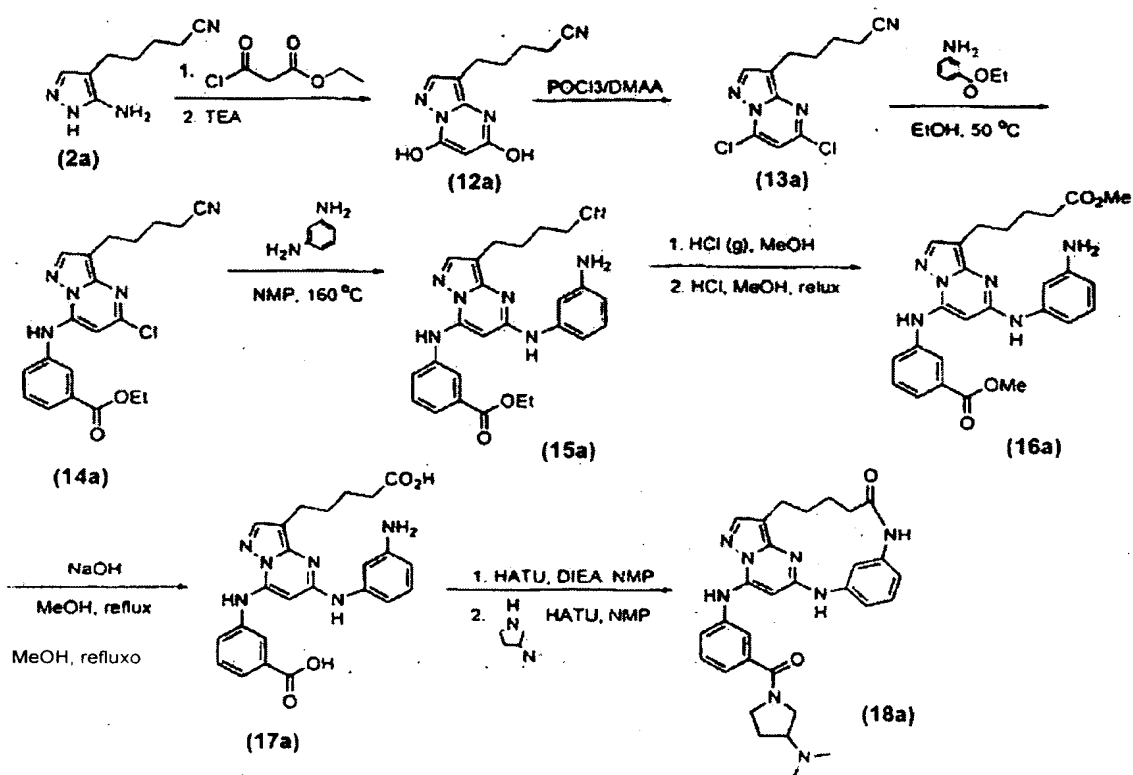
De uma maneira similar àquela mencionada nos exemplos precedentes, compostos tendo as fórmulas a seguir foram sintetizados e purificados:



EXEMPLO 14

(11,14)-3,5 N-[[{(3-DIMETILAMINO-PIRROLIDINA-1-CARBONIL)--FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-2,4-IL-DIAMINO}-(2N,4N)-FENIL-

1,5-DIAZA-CICLOTETRADECAN-6-ONA (18A)



EXEMPLO 15

5-(5,7-DI-HIDRÓXI-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-3-IL)-PENTANONITRILA (12A)

5 A uma solução de 5-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-pentanonitrila (2a) (1 g, 6,09 mmols) em 20 mL de EtOAc foi adicionado 3-cloro-3-oxopropionato de etila (2,34 mL, 18,27 mmols) gota a gota com agitação em um banho de água gelada, seguido por TEA (3,08 mL, 30,45 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura

10 de reação foi diluída com EtOAc, lavada com HCl aquoso a 10%, NaHCO₃ saturado e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada.

Uma solução do resíduo acima em MeOH (10 mL) e TEA (2 mL) foi submetida a refluxo durante 2 h, concentrada e seca *in vacuo* a fim de proporcionar 5-(5,7-di-hidróxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-pentanonitrila (15),

15 o qual foi usado sem outra purificação na próxima etapa (1,56 g). LCMS (A-PI-ES) m/z: 232,2, 233,0 [M+H⁺]; 231,0 [M-H⁺].

EXEMPLO 16

**5-(5,7-DICLORO-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-3-IL)-PENTA-
NONITRILA(13A)**

Uma mistura de composto (12a) (1,56 g, 6,74 mmols) e N,N-dimetilanilina (854 μ l, 6,74 mmols) em oxicloreto de fósforo (25 mL) foi aquecida até refluxo em um tubo vedado durante 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e lavado com NaHCO₃ aq. saturado, HCl a 10% e salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Remoção do solvente proporcionou 5-(5,7-dicloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-pentanonitrila (13a). (1,24 g, 69%). LCMS (API-ES) m/z: 269,1, 269,0, 271,0 [M+H+].

10 EXEMPLO 17

ETIL ÉSTER DE ÁCIDO 3- [5-CLORO-3-(4-CIANO-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-IL-AMINO]-BENZÓICO (14A)

A uma solução de composto (13a) (1,24 g, 4,62 mmols) em 10 mL de etanol foi adicionado 3-aminobenzoato de etila (764 mg, 4,62 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C durante 2 h e, então, esfriada para a temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e lavado com NaHCO₃ aq. saturado, HCl a 10% e salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Remoção do solvente proporcionou um resíduo, que foi purificado através de coluna instantânea com o uso de EtOAc/hexano (25% a 50%) para produzir etil éster de ácido 3-[5-cloro-3-(4-ciano-butil)-pirazolo [1,5a]pirimidin-7-ilamino-benzóico (14a) (1,0 g, 50%). LCMS (API-ES) m/z: 397,8, 398,0, 400,0 [M+H+]; 395,9, 398,0 [M-H+].

EXEMPLO 18

25 ETIL ÉSTER DE ÁCIDO 3-[5-(3-AMINO-FENILAMINO)-3-(4-CIANO-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-IL-AMINO]-BENZÓICO (15A)

Uma mistura de composto (14a) (0,63 g, 1,6 mmol) e benzeno-1,3-diamina (69 mg, 0,636 mmol) em 2 mL de NMP foi aquecida a 160°C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com NaHCO₃ aq. saturado e salmoura e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Purificação por HPLC proporcionou etil éster de ácido 3-[5-(3-amino-fenilamino)-3-(4-ciano-butil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-ilamino]-benzóico (15a) (0,37 g,

50%). LCMS (API-ES) m/z: 469,5, 470,1 [M+H⁺]; 468,0 [M-H⁺].

EXEMPLO 19

METIL ÉSTER DE ÁCIDO 3-[5-(3-AMINO-FENILAMINO)-3-(4-METOXICARBONIL-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-IL-AMINO]-BENZÓICO (16A)

Através de uma solução de composto (15a) (0,24 g, 0,5 mmol) em 5 mL de MeOH, foi borbulhado gás HCl a 0°C durante 5 min. A mistura de reação foi vedada e agitada em temperatura ambiente durante 1 h, concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO₃, salmoura e água. O extrato orgânico foi seco, concentrado para proporcionar metil éster de ácido 3-[5-(3-amino-fenilamino)-3-(4-metoxycarbonil-butil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]-benzóico (16a) (102,1 mg). LCMS (API-ES) m/z: 488,5, 489,1 [M+H⁺]; 48,7,0 [M-H⁺].

EXEMPLO 20

ÁCIDO 3-[5-(3-AMINO-FENILAMINO)-3-(4-CARBÓXI-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-IL-AMINO]-BENZÓICO (17A)

A uma solução de composto (16a) (102,1 mg, 0,203 mmol) em 5 mL de MeOH foi adicionado NaOH a 1 M (0,41 mL, 0,407 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 1 h e concentrada. Purificação por HPLC proporcionou ácido 3-[5-(3-amino-fenilamino)-3-(4-carbóxi-butil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]-benzóico (17a) (50 mg). LCMS (API-ES) m/z: 460,5, 461,1 [M+H⁺]; 459,0 [M-H⁺].

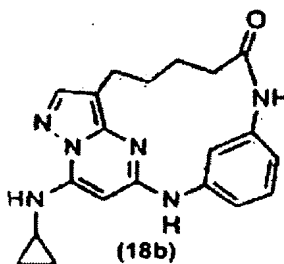
EXEMPLO 21

(11,14)-3,5N-[[3-(3-DIMETILAMINO-PIRROLIDINA-1-CARBONIL)-FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-2,4-IL-DIAMINO}-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECAN-6-ONA (18A)

A uma mistura de composto (17 a) (35 mg, 0,075 mmol), DIEA (50 µL) em 1 mL de NMP foi adicionado HATU (50 mg, 0,12 mmol). A mistura de reação foi submetida a ultrassom durante 2 min e deixada descansar durante 0,5 h em temperatura ambiente. Após o que, dimetil-pirrolidin-3-il-amina (15 µL, 0,1 mmol) foi adicionada, seguida por HATU adicional (5 mg, 0,12 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente du-

rante 0,5 h. Purificação por RP-HPLC preparativa proporcionou (11,14)-3,5 N-[[[(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fen-3-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2,4-il-diamino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradecan-6-ona (18a) (15 mg). LCMS (API-ES) m/z: 538,6, 539,2 [M+H⁺]; 537,0 [M-H⁺].

- 5 De uma maneira similar, o composto a seguir foi sintetizado e purificado:



EXEMPLO 22

ENSAIO DE INIBIÇÃO DE PROTEÍNA QUINASE CK2

- A atividade de proteína quinase CK2 foi medida através do uso de um ensaio espectrofotométrico PK/LDH acoplado para detectar a renovação de ATP. CK2 humana marcada com His de comprimento total foi clonada, expressa e purificada a partir de um sistema de expressão de *E. coli*. O substrato peptídico para fosforilação de CK2 foi RRRDDDSDDD (Genscript Corporation, Piscataway, NJ, EUA). Um ensaio enzimático de CK2 típico continha CK2 humana a ~20 mM, substrato peptídico a 100 μM, Tris-HCl a 50 μM, pH 8,0, NaCl a 100 mM, MgCl₂ a 10 mM, EDTA a 200 μM, β-mercaptoetanol a 5 mM, piruvato de fosfoenol a 1 mM, NaDH a 150 μM, Mistura de PK/LDH a 0,5% (Sigma N° P-0294), DMSO a 2,5% e ATP a 50 μM. Compostos inibidores foram suspensos em DMSO a 100% e adicionados para obter várias concentrações em uma proporção constante de DMSO de 2,5% em volume. Antes da adição de ATP para iniciar a reação de fosforilação, a enzima CK2 foi pré-incubada com inibidores e outros componentes de ensaio durante 5 min. O progresso da reação foi continuamente monitorado através da alteração na absorbância de UV/Vis a 340 nm. As taxas de reação foram plotadas versus a concentração de inibidor e os valores de K_i foram adaptados admitindo a inibição competitiva e uso de um valor de K_m de

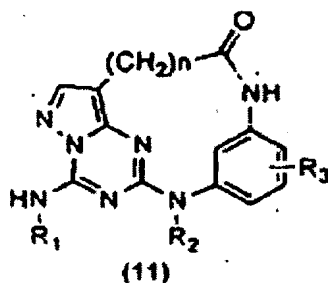
10 μM . No caso de ligação muito potente, métodos de ligação forte foram empregados para determinar a K_i . Os resultados são registrados nas Tabelas 1 e 2.

EXEMPLO 23

5 **INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO CELULAR**

Células HCT-116 e PC-3 foram cultivadas a 37 °C com 5% de CO_2 e soro fetal bovino a 10% com meio modificado 5A de McCoy e meio F-12K, respectivamente. As células foram colocadas em lâminas com 96 cavidades em uma densidade de 2.000-4.000 células/cavidade no volume de 10 100 μL de meio. Após incubação durante a noite, mais 50 μL de meio contendo várias quantidades de inibidores de CK2 foram adicionados em cada cavidade, a fim de proporcionar concentrações finais de inibidor oscilando de 0,01 a 20 μM em dimetilsulfóxido a 1%. As cavidades de controle continham dimetilsulfóxido a 1% apenas em seu meio. Após outra incubação de três a 15 cinco dias para permitir que as células crescessem antes que as células de controle atingissem a confluência, 15 μL /cavidade de reagente MTT (5 mg/mL) foram adicionados e incubados durante 4 horas. Após a incubação, o meio foi removido e o formazano recentemente gerado solubilizado com dimetilsulfóxido (100 μL /cavidade) e medido a 540 nm. Os dados de absor- 20 ção foram adaptados em uma equação e calculados para os valores de IC_{50} usando o programa KaleidaGraph (Synergy Software). A equação de adaptação para a IC_{50} é $y = a + b/(1 + (x/\text{IC}_{50}))$; x é a concentração de composto, a é a absorção de base a 540 nm e b é a absorção na concentração zero de composto. Os resultados são registrados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Compostos baseados em triazina

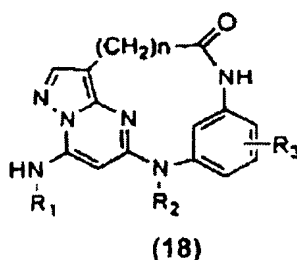


Composto	Nome	Ki (μ M)	IC ₅₀ de células HCT116 (μ M)	IC ₅₀ de PC-3 (μ M)
11a	(11,14)-3,5N-{ciclopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11b	(11,14)-3,5N-{isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona			
11e	(11,14)-3,5N-{n-propil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona			
11d	(11,14)-3,5N-{pirid-3-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11e	(11,14)-3,5N-{(3-etoxifenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11f	(11,14)-3,5N-{(3-etoxicarbonilfenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona			
11g	(11,14)-3,5N-{3-(3-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il) amino]carbonil}fenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11h	(11,14)-3,5N-{3-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil) fenil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11i	(11,14)-3,5N-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il] carbonil}fenil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11j	(11,14)-3,5N-{4-{[3-{(dietilamino)carbonil} fenil)amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11k	(11,14)-3,5N-{4-{[3-{[2-(dimetilamino)etil] amino] carbonil}fenil] amino}-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11l	(11,14)-3,5N-{4-{[3-{(3-hidroxiacetidin-1-il) carbonil}fenil] amino}-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1

Continuação

Composto	Nome	Ki (μ M)	IC ₅₀ de células HCT116 (μ M)	IC ₅₀ de PC-3 (μ M)
11m	(11,14)-3,5N-[[[(1-metilazetidín-3-il)amino] carbonil]fenil]amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11n	(11,14)-3,5N-{4-[(3-[[[2-(dimetilamino)etil] (metil)-amino] carbonil] fenil]amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11o	(11,14)-3,5N-{4-[(3-[[[metil(1-metilpiperidin-4-il) amino]carbonil]-fenil] amino] -pirazolo [1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	
11p	(11,14)-3,5N-[[[(3-[(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il) carbonil]fenil]amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11q	(11,14)-3,5N-[[[(3-[(3-(dietilamino)azetidín-1-il) carbonil]-fenil]amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11r	(11,14)-3,5N-[[[(3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil] amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	
11s	(11,14)-3,5N-{4-[(3-[[[2-(dietilamino)etil] (metil) amino]-carbonil]fenil]amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	

Tabela. Compostos baseados em pirimidina



Composto	Nome	Ki (μ M)	IC ₅₀ células HCT116 (μ M)	IC ₅₀ de PC-3 (μ M)
18a	(11,14)-3,5N-[[[(3-Dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fen-3-il]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2,4-il-diamino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradecan-6-ona	<0,1	<3	<3
18b	(11,14)-3,5N-[[[(3-ciclopropil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2,4-il-diamino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradecan-6-ona	<0,1	<3	<3

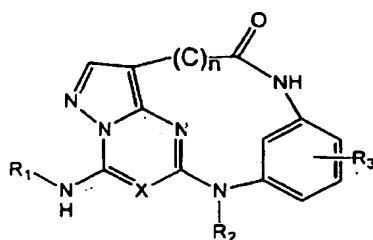
Os exemplos acima exemplificam compostos de Fórmula (I) e

ensaios que podem ser prontamente realizados para determinar seus níveis de atividade contra proteína quinase CK2. Será evidente que tais ensaios, bem como outros ensaios conhecidos na técnica, podem ser usados para selecionar um inibidor tendo um nível desejado de atividade contra um alvo selecionado.

Embora a invenção tenha sido ilustrada através de referência à modalidades específicas e preferidas, aqueles versados na técnica reconhecerão que variações e modificações podem ser feitas através de experimentação de rotina e prática da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura:



em que:

- 5 R1 é alquila, alquenila, alquinila, arila ou heteroarila,
R2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila ou heteroarila,
cada R3 é, independentemente, hidrogênio, alquila opcional-
mente substituída, alquenila, alquinila, arila,
heteroarila ou halo,
10 (C) é alquila substituída, alquenila ou arila,
n = 2-6; e
X é CH ou N.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é nitrogênio.

15 3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R1 são grupos C₁₋₆ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, arila ou heteroarila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R1 é ciclopropila opcionalmente substituída, i-Pr ou n-Pr.

20 5. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R1 é fenila.

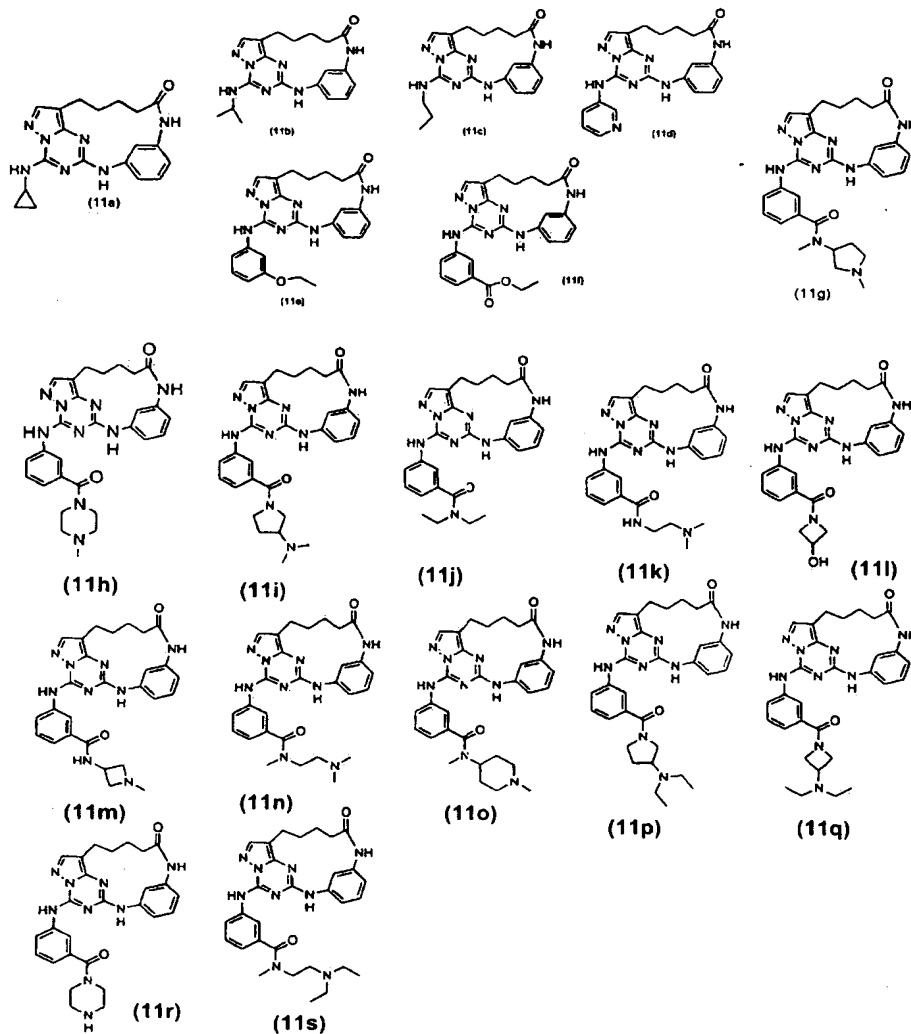
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o grupo fenila tem pelo menos um substituinte alcóxi, alcóxicarbonila ou aminocarbonila.

25 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o grupo alcóxi é etóxi.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o grupo alcóxicarbonila é etóxicarbonila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o grupo heteroarila é piridina.

10. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em:



5 11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

(11,14)-3,5N-{ciclopropil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

10 (11,14)-3,5N-{isopropil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)-3,5N-{n-propil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

- (11,14-3,5N-{pirid-3-il-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)-3,5N-{(3-etóxifenil)-pirazol[1,5a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- 5 (11,14)-3,5N-{(3-etóxicarbonilfenil)-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)-3,5N-{3-(3-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- 10 (11,14)-3,5N-{3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)-3,5N-{3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- 15 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)fenil]amino}-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- 20 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[3-(3-hidróxiazetidín-1-il)carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[3-(3-hidróxiciclobutil)amino]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- 25 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- 30 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)-3,5N-{[3-{[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

no]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

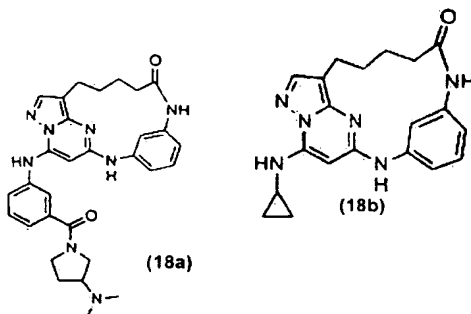
(11,14)-3,5N-{[(3-{[3-(dietilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)-3,5N-{{{3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil}amino}-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona; e

(11,14)-3,5N-{4-[(3-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]carbonil}fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é CH.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em:



14. Método de tratamento de um mamífero que precise de tal tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administração de um composto como definido na reivindicação 1.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que X é nitrogênio.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em:

(11,14)-3,5N-{ciclopropil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)-3,5N-{isopropil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)-3,5N-{n-propil-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-

- (2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{pirid-3-il-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-
 (2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{(3-etóxifenil)-pirazol[1,5a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-
 5 (2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{(3-etóxicarbonilfenil)-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-
 il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{3-(3-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil}fe-
 nil)-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-
 10 ca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil-pirazol[1,5-a][1,3,5]
 triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil-pira-
 zol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-
 15 ona;
 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)
 amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{4-{[3-({[2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)fenil]
 amino}-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 20 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[3-(hidróxiazetidin-1-il)carbonil]fenil}amino)-
 pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-
 8-ona;
 25 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[3-(hidróxiciclobutil)amino]carbonil}fenil)ami-
 no]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-
 ca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[2-(dimetilamino)etil] (metil)amino]carbonil}
 fenil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ci-
 30 clotetradeca-8-ona;
 (11,14)-3,5N-{4-[(3-{[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil} fe-
 nil)amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclo-
 tetradeca-8-ona;

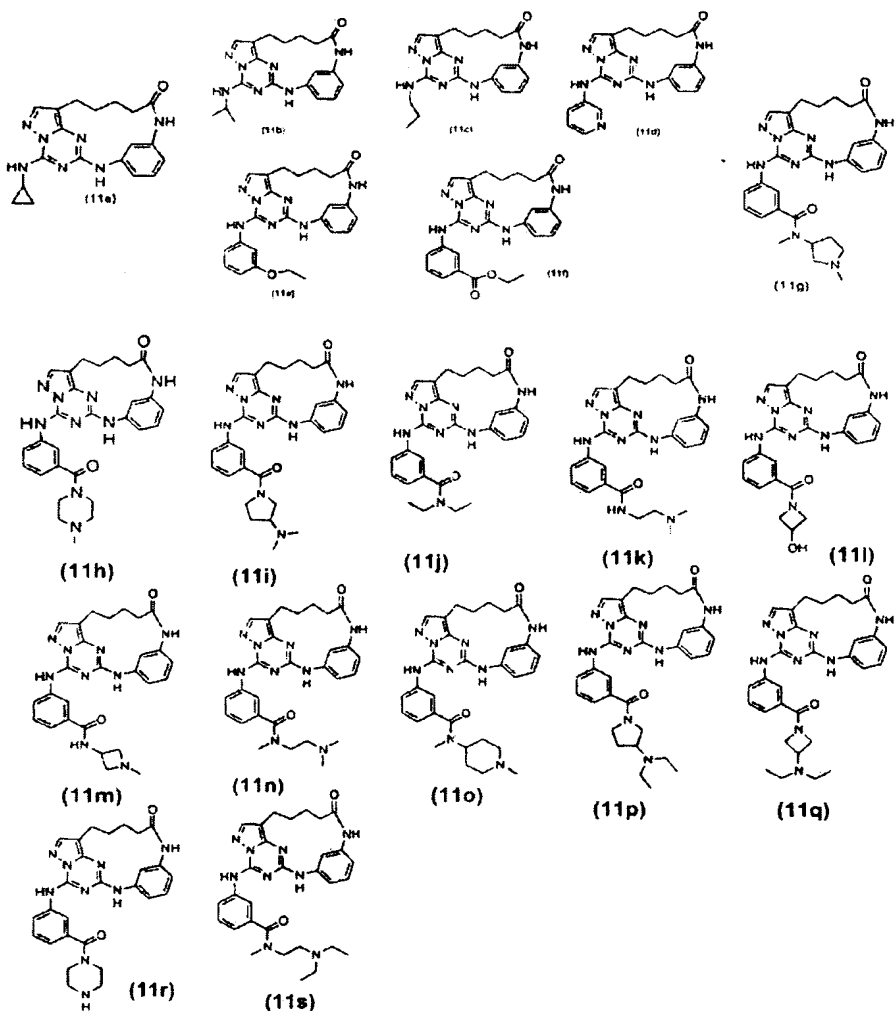
(11,14)-3,5N-[[3-[[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)-3,5N-[[3-[[3-(dietilamino)azetidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)-3,5N-[[3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona; e

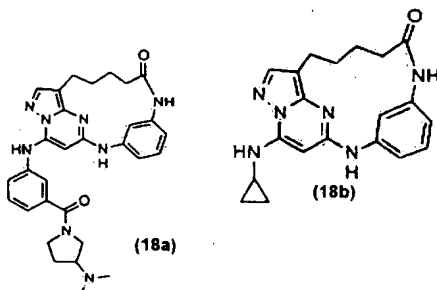
(11,14)-3,5N-{4-[[3-[[[2-(dietilamino)etil] (metil)amino]carbonil]fenil]amino]-pirazol[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona.

17. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em:



18. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que X é carbono.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em:



5 20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um composto como definido na reivindicação 1.

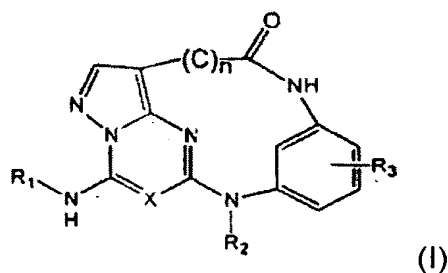
21. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de proliferação celular descontrolada ou indesejada, tais como câncer, doenças autoimunes, doenças virais, doenças fúngicas, doenças neurodegenerativas e doenças cardiovasculares.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de compreender qualquer uma das características contidas nas reivindicações 15 a 19.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIRAZOLO(1,5-A) (1,3,5)TRIAZINA E PIRAZOLO(1,5-A)PIRIMIDINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE"**.

5 A presente invenção refere-se a compostos químicos baseados em pirimidina e triazina tendo a fórmula (I)



que são úteis, por exemplo, como inibidores de proteína quinase para o tratamento de câncer, distúrbios neurológicos, distúrbios autoimunes e outras doenças e métodos de uso de tais compostos.