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

(11) BR 112015020998-0 B1

(22) Data do Depósito: 07/03/2014

(45) Data de Concessão: 18/10/2022

(54) Título: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 35/00; A61P 37/00; A61P 29/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2013 US 61/781,174.

(73) Titular(es): GALAPAGOS NV.

(72) Inventor(es): NICOLAS DESROY; BERTRAND HECKMANN; REGINALD CHRISTOPHE XAVIER BRYS; AGNES JONCOUR; CHRISTOPHE PEIXOTO; XAVIER BOCK.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014054440 de 07/03/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/139882 de 18/09/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/08/2015

(57) Resumo: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS. A presente invenção descreve compostos de acordo com a fórmula I: I Em que R1a, R1b, R2, R4, R5, R6a, R6b, R7, R8, W, X, Cy, e o subscrito a são como definido aqui. A presente invenção refere-se aos compostos que inibem autotaxina (NPP2 ou ENPP2), métodos para sua produção, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e métodos de tratamento usando os mesmos, para a profilaxia e/ou tratamento de doenças envolvendo doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal administrando-se o composto da invenção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS".**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se aos compostos que são inibidores de autotaxina, também conhecida como ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 2 (NPP2 ou ENPP2), que está envolvida em doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal. A presente invenção também fornece métodos para a produção de um composto da invenção, composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, métodos para a profilaxia e/ou tratamento de doenças envolvendo doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal administrando-se um composto da invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Autotaxina (ATX; também conhecida como ENPP2 (ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 2) ou lisofosfolipase D) é uma proteína ~120 kDa que pertence à família ENPP de enzimas que é composta de sete membros, dos quais ENPP1 e ENPP3 são mais próximos à ATX. Enquanto que ENPP1 e ENPP3 são ativos na conversão de ATP em pirofosfato (um regulador de processos de mineralização e calcificação em ossos), ATX é a única enzima de ENPP com atividade de lisofosfolipase D (lisoPLD) e é responsável pela hidrólise de lisofosfatidilcolina (LPC) para produzir o ácido lisofosfatídico de lipídio (LPA) bioativo. Diversos fragmentos de evidência estabeleceram

ATX como a principal fonte de LPA no sangue. Por exemplo, níveis de LPA e ATX sanguíneos mostraram estar fortemente correlacionado em humanos. Além disso, os níveis de LPA são reduzidos em 50% em camundongos transportando uma mutação nula de heterozigoto de ATX (Tanaka, et al., 2006).

[003] Devido à importância de LPA como um mediador biológico, espera-se que os níveis de LPA bioativo sejam estritamente espacial e temporariamente controlados. A meia vida relativamente curta de LPA circulante (~ 3 minutos) em camundongos está de acordo com esta expectativa. Na circulação, onde os níveis de LPC estão muito elevados (100 – 200 μM, principalmente ligados à albumina), ATX é constitutivamente ativa, porém LPA recentemente produzido é rapidamente degradado por fosfatases ligadas à membrana e os níveis de LPA plasmático são, desse modo, mantidos baixos (na faixa de μM baixo). Isto é confirmado pelo fato de que em plasma livre de célula *ex vivo*, os níveis de LPA aumentam em uma taxa estável. Além disso, LPA no sangue é ligado à albumina de soro, que pode também reduzir os níveis de LPA bioativo. Além deste primeiro nível de controle de níveis de LPA, o controle especial de produção de LPA é garantido pela capacidade de ATX ligar-se às moléculas da superfície celular tais como integrinas e proteoglicanas heparan sulfato (HSPs) para facilitar a liberação de LPA próximo aos seus receptores cognatos. Diversos fragmentos de evidência suportam esta hipótese. Primeiro, os estudos estruturais de ATX estão suportando o fato de que a estrutura de ATX é compatível com tal processo (Hausmann, J, 2011). Além disso, diversos relatos indicam que ATX está envolvida no retorno de linfócito através da interação com integrinas de superfície celular (Kanda, 2008). Mostrou-se, por exemplo, que ATX pode ser induzida em vênulas endoteliais elevadas (HEVs) em sítios de inflamação. Esta ATX expressa por HEVs age sob as HEVs *in situ* para facilitar a ligação de

linfócito às células endoteliais (Nakasaki, et al., 2008). Como tal, ATX não apenas regula a formação de LPA, porém através destas interações celulares, também garante especificidade na sinalização de LPA.

[004] ATX é amplamente expressa, com níveis de mRNA mais altos detectados no cérebro, linfonodos, rins e testículos. Originalmente descoberta como ‘fator de motilidade autócrina’ em células de melanoma, ATX emergiu como a enzima de produção de LPA chave em plasma e tecidos. Infelizmente, a letalidade embriônica tem dificultado os estudos da importância de ATX na vida adulta. Esta letalidade embriônica reflete o papel fundamental de LPA em vários processos de desenvolvimento, vasculogênese em particular. Estudos de nocaute dos receptores de LPA foram mais informativos em termos de desvendar o papel fisiológico de LPA. LPA age através de pelo menos seis receptores acoplados à (proteína G) distintos (LPA1–6) encontrados na superfície de diferentes tipos de célula, três dos quais pertecem à família de receptor de EDG e três à família de receptor de não EDG. LPA interage com receptores acoplados à proteína G específicos (GPCRs), a saber LPA1 (também conhecido como EDG2), LPA2 (também conhecido como EDG4), LPA3 (também conhecido como EDG7), LPA4 (também conhecido como GPR23/p2y9), LPA5 (também conhecido como GPR^{9}2/93), LPA6 (também conhecido como p2y5). LPA foi também descrito interagir com três outros GPCRs (GPR87, p2y10, GPR35). Além disso, uma preferência de receptores de LPA quanto a uma espécie específica de LPA foi demonstrada (Bandoh, et al., 2000). Como tal, a especificidade das atividades de LPA é controlada pelo padrão de expressão dos receptores de LPA e sua rotina de sinalização a jusante.

[005] A principal parte das respostas de LPA é mediada através de proteínas G triméricas e incluem, porém não estão limitadas à ativação de proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), inibição/ativa-

ção de adenilil ciclase (AC), ativação de fosfolipase C (PLC)/mobilização de Ca^{2+}, liberação de ácido araquidônico, ativação de Akt/PKB, e a ativação de GTPases pequenas, Rho, ROCK, Rac, e Ras. Outras series reacionais que são afetadas por ativação de receptor de LPA incluem o ciclo de divisão celular 42/proteína de ligação à GTP (Cdc42), proto-oncogene serina/treonina-proteína cinase Raf (c-RAF), proto-oncogene tirosina-proteína cinase Src (c-src), cinase regulada por sinal extracelular (ERK), cinase de adesão focal (FAK), fator de permuta de nucleotídeo de guanina (GEF), glicogênio sintase cinase 3b (GSK3b), cinase de terminal amino de c-jun (JNK), MEK, cadeia leve de miosina II (MLC II), fator nuclear kB (NF-kB), ativação de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol3-cinase (PI3K), proteína cinase A (PKA), proteína cinase C (PKC), e substrato 1 de toxina de botulínio C3 relacionado com ras (RAC1). A série de reação real é influenciada pelo tipo de célula, nível de expressão de um receptor ou proteína de sinalização, uso de receptor, e concentração de LPA (Tania, Khan, Zhang, Li, & Song, 2010). LPA tem uma ampla faixa de ações fisiológicas e vários efeitos celulares (por exemplo, regulação de pressão sanguínea, ativação de plaqueta, contração do músculo liso, crescimento celular, arredondamento celular, retração por neurite, formação de fibra de estresse de actina e migração de célula). Além disso, uma preferência de receptores de LPA quanto à espécie específica de LPA foi demonstrada (Bandoh, et al., 2000). Os estudos de nocaute quanto a estes receptores indicaram um papel no desenvolvimento ósseo (Gennero, et al., 2011), e neurogênese (Matas-Rico, et al., 2008), implantação embriônica (Ye, et al., 2005) e a formação de vasos sanguíneos e linfáticos (Sumida, et al., 2010).

[006] Com respeito à patofisiologia, um papel quanto ao LPA e receptores de LPA foi reivindicado em várias condições pato-fisiológica tais como doenças proliferativas, dor neuropática, inflamação, doenças

autoimunes, fibrose, rastreamento de linfócito em linfonodos, obesidade, diabetes, ou formação de vaso sanguíneo embriônico.

[007] O papel de LPA em fibrose pulmonar foi descrito na literatura e também um envolvimento em asma foi reivindicado. Os presentes inventores, entretanto, são os primeiros a reportarem uma ligação à doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[008] Diversas linhas de evidência sugerem um papel quanto ATX no controle da função pulmonar na doença através de efeitos sob as células epiteliais do pulmão, fibroblastos e células do músculo liso. Em geral, condições inflamatórias no pulmão são frequentemente descritas como associadas com níveis aumentados de ATX e LPA. A instilação de LPS em camundongo, por exemplo, induz a níveis aumentados de ATX e LPA no fluido de lavagem bronco-alveolar (BAL) (Zhao, et al., 2011). Também em humanos, um desafio de LPS segmental induziu a níveis de LPA aumentado (Georas, et al., 2007). Em geral, o papel de LPA na ativação de células epiteliais do pulmão, a primeira linha de defesa para estímulos nocivos inalados, respeito à migração e produção de citocina e quimocina aumentada foi extensivamente descrito (Zhao & Natarajan, 2013). O LPA exógeno LPA promove as respostas inflamatórias regulando-se a expressão de quimiocinas, citocinas e receptores de citocina em células epiteliais de pulmão. Além da modulação de respostas inflamatórias, LPA regula a recombinação do citoesqueleto e confere proteção contra lesão pulmonar realçando a remodelagem e integridade da barreira da célula epitelial pulmonar.

[009] No indivíduo asmático, a liberação de mediadores de reparo normal, incluindo, incluindo LPA, é exagerada ou as ações dos mediadores de reparo são inapropriadamente prolongadas induzindi à remodelagem das vias aéreas inapropriada. As principais características estruturais das vias aéreas remodeladas observadas em asma incluem uma lâmina reticular espessada (a estrutura semelhante à mem-

brana basal exatamente abaixo das células epiteliais das vias aéreas), números aumentados e ativação de miofibroblastos, espessamento da camada de músculo liso, números aumentados de glândulas mucosas e secreções de muco, e alterações no tecido conectivo e leito capilar por toda a parede das vias aéreas. ATX e/ou LPA podem contribuir para estas mudanças estruturais nas vias aéreas, por exemplo, ATX e/ou LPA estão envolvidos em hipersensibilidade das vias aéreas aguda em asma. O lúmen da por meio de aérea remodelada é mais estreito devido ao espessamento da parede das vias aéreas, desse modo diminuindo o fluxo de ar. Adicionalmente, LPA contribui para a remodelagem estrutural de longo prazo e para a hipersensibilidade aguda das vias aéreas asmáticas, por exemplo, o LPA contribui para a hipersensibilidade que é uma característica primária de exacerbações agudas de asma. Relatos descrevendo o papel de LPA em asma geraram diferentes conclusões, variando de um papel protetor (Zhao, et al., 2009) a um papel negativo (Emo, et al., 2012). O teste de inibidores de autotaxina em modelos quanto às doenças das vias aéreas como descrito aqui, permite o esclarecimento do potencial desta enzima como um fármaco alvo.

[0010] A contração e proliferação de fibroblastos e secreção de matriz extracelular estimulada por LPA contribuem para as características fibroproliferativas de outras doenças de vias aéreas, tais como a fibrose peribronquiolar presente em bronquite crônica, e doenças pulmonares intersticiais e asma severa. LPA desempenha um papel nas doenças pulmonares intersticiais fibróticas e bronquiolite obliterativa, onde tanto o colágeno quanto os miofibroblastos são aumentados. Estudos relacionados à IPF (fibrose pulmonar idiopática) indicaram um aumento nos níveis de LPA no fluido de BAL de pacientes (Tager, et al., 2008). Além disso, estudos de inibidor e nocaute de LPA1 revelaram um papel chave quanto ao LPA em processos fibróticos em pul-

mão e foram complementados por estudos usando camundongos de nocaute específico de célula sem ATX em células epiteliais brônquicas e macrófagos. Estes camundongos mostraram ser menos sensíveis aos modelos de fibrose pulmonar (Oikonomou, et al., 2012). Um papel quanto ao LPA em outras doenças fibróticas (rins e pele) foi baseado nos tipos similares de observações (Pradère, et al., 2007), (Castelino, et al., 2011). O papel de LPA em remodelagem pulmonar refere-se aos efeitos de LPA tanto sobre os fibroblastos (através de LPA1) quanto células epiteliais pulmonares (através de LPA2) (Xu, et al., 2009) demonstrou que LPA2 desempenha um papel fundamental na ativação de TGFβ em células epiteliais sob condições fibróticas. O papel de LPA na remodelagem e fibrose é relevante ao COPD, IPF e asma, doenças em que a remodelagem pulmonar como um resultado a longo prazo irá limitar as função pulmonar. Finalmente, de interesse para as doenças pulmonares, em camundongos, ATX é um dos três QTLs principais que parecem estar associados com diferenças na função pulmonar (Ganguly, et al., 2007).

[0011] Uma área proeminente de interesse de pesquisa é o papel sinalização de ATX–LPA em câncer (Braddock, 2010). Embora mutações específicas de câncer em ATX não tenham sido identificadas até agora, a superexpressão de ATX ou receptores individuais de LPA em camundongos xenoenxertados e transgênicos promove a formação de tumor, angiogênse e metástase. Contrariamente, a redução de ATX em células de carcinoma mamário reduz sua propagação metastática para o osso. Diversos cânceres humanos mostram padrões de expressão de receptor de LPA aberrante e/ou de ATX elevada, como revelado por análises de microarranjo. Autotaxina é revisada como uma enzima prometastática. Ela foi inicialmente isolada do meio condicionado de células de melanoma humano que estimula uma miríade de atividades biológicas, incluindo angiogênese e a promoção do cresci-

mento, migração, sobrevivência e diferenciação celular através da produção de LPA (Lin M. E., 2010). LPA contribui para tumorigênese aumentando a motilidade e invasividade de células. A iniciação, progressão e metástase de câncer envolvem diversos processos concorrentes e sequenciais incluindo o crescimento e proliferação celular, sobrevivência e antiapoptose, migração de células, penetração de células estranhas em tecidos e/ou órgãos definidos, e promoção de angiogênse.

[0012] Portanto, o controle de cada um destes processos por sinalização de LPA em condições fisiológicas e patofisiológicas ressalta a utilidade terapêutica potencial de modular as séries de reação de sinalização de LPA para o tratamento de câncer. Em particular, LPA foi implicado na iniciação ou progressão de câncer ovariano, câncer de próstata, câncer de mama, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer de intestino (câncer colorretal), câncer da tireoide, glioblastoma, linfoma folicular e outros cânceres (Gardell, 2006) (Murph, Nguyen, Radhakrishna, & Mills, 2008) (Kishi, 2006).

[0013] Além disso, autotaxina está implicada no processo invasivo e metastático de células de tumor, visto que a expressão ectópica de autotaxina é frequentemente observada em tecidos de tumor maligno tais como câncer ovariano (Vidot, et al., 2010), câncer de mama (Panupinthu, Lee, & Mills, 2010) (Zhang, et al., 2009), câncer de próstata (Nouh, et al., 2009), câncer renal, linfoma de Hodgkin (Baumforth, 2005), carcinoma hepatocelular (Wu, et al., 2010), câncer de pulmão (Xu & Prestwich, 2010), e glioblastoma (Kishi, 2006). A superexpressão de autotaxina também foi encontrada em uma variedade de tumores tais como melanoma maligno, teratocarcinoma, neuroblastoma, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula renal (Stassar, et al., 2001).

[0014] Além disso, a expressão de autotaxina por células de cân-

cer controla a formação de metástase óssea osteolítica. Em particular, LPA estimula diretamente o crescimento de câncer e metástase, e diferenciação de osteoclasto. Portanto, constatou-se que o alvejamento da rotina de sinalização de autotaxina/LPA é benéfico em pacientes com metástases ósseas (David, 2010). Finalmente, a inibição de autotaxina parece fornecer um adjuvante benéfico para quimioterapia quanto à prevenção de crescimento de tumor e metástase em pacientes com expressão de autotaxina elevada em seus tumores (Gaetano, 2009).

[0015] A superregulação da série de reação de sinalização de autotaxina-LPA foi observada em uma variedade de condições inflamatórias. Por exemplo, efeitos proinflamatórios de LPA incluem a desgranulação de mastócitos, contração de células do músculo liso e liberação de citocinas de células dendríticas. Como uma indicação quanto ao seu papel geral na inflamação, a atividade de LPA e autotaxina mostrou ser induzida por injeção de carragenina no modelo de bolsa de ar de camundongo, que é usado para desenvolver fármacos anti-inflamatórios, incluindo inibidores de ciclo-oxigenase para artrite. Além disso, uma redução em LPA plasmático e bolsa de ar foi observada neste modelo de bolsa de ar de rato usando um inibidor de autotaxina, confirmimando o papel de autotaxina durante a inflamação comom uma fonte principal de LPA (Gierse, 2010). Observou-se que os inibidores de autotaxina reduzem LPA e PGE2 e também reduzem a dor inflamatória.

[0016] Como outro papel geral em doenças inflamatórias, LPA mostrou induzir quimiocinese em células T. Injeção intravenosa de autotaxina enzimaticamente inativa mostrou atenuar o retorno de células T para os tecidos linfoides, provavelmente competindo com autotaxina endógena e exercendo um efeito negativo dominante. Em certos casos, a autotaxina facilita a entrada de linfócito em órgãos linfoides

(Kanda, 2008). Portanto, um inibidor de autotaxina pode bloquear a migração de linfócito em órgãos linfoides secundários e ser benéfico em doenças autoimunes.

[0017] Especificamente em artrite reumatoide, uma expressão aumentada de ATX em fibroblastos de pacientes de RA foi demonstrada e a ablação de expressão de ATX em células mesenquimais (incluindo fibroblastos sinoviais) resultou em sintomas atenuados em modelos de camundongo para artrite reumatoide (Nikitopoulou, et al., 2012). Como tal, o papel de autotaxina em artrite reumatoide foi fortemente estabelecido.

[0018] Diversas linhas de evidência sugerem um papel quanto ao LPA em lesão vascular e aterosclerose. Estas se referem ao papel de LPA na modulação da função da barreira endotelial e do fenótipo de células de músculo liso vascular e da ação de LPA como um agonista de plaqueta fraco. As plaquetas foram identificadas como participantes importantes na produção de LPA na circulação em alguns principalmente, principalmente fornecendo quantidades de LPC suficientes. A autotaxina plasmática associa-se com plaquetas durante a agregação e se concentra no trombo arterial, e plaquetas ativadas, porém não em repouso, ligam autotaxina recombinante de uma maneira dependente de integrina. A indução experimental de trombocitopenia em ratos, usando um anticorpo antiplaqueta, diminui a produção de LPA no soro em quase 50%, que sugere um papel quanto ao LPA durante a coagulação. Em alguns casos, a superexpressão de autotaxina eleva os níveis de LPA circulantes e induz uma diátese hemorrágica e atenuação de trombose em camundongos. Administração intravascular de LPA exógeno recapitula o tempo de sangramento prolongado observado em camundongos de autotaxina-Tg. Finalmente, os camundongos de autotaxina$^{+/-}$, que têm ~50% de níveis de LPA plasmático normais, são mais propensos à trombose.

[0019] Além de um papel na coagulação sanguínea, LPA tem múltiplos efeitos sobre o aumento da permeabilidade da monocamada endotelial, e células endoteliais, em particular em aspectos críticos de angiogênese tais como invasão e estimulação de migração celular. Além disso, LPA também exerce efeitos migratórios e contráteis sobre as células de músculo liso vascular: A produção de LPA mediada por autotaxina e sinalização de LPA subsequente contribuem para desenvolvimento vascular estimulando-se a invasão e migração de célula endotelial bem como regulando as interações adesivas com a matriz extracelular e células de músculo liso. Por exemplo, defeitos vasculares similares foram observados em camundongos deficientes de autotaxina e em camundongos sem genes envolvidos na adesão e migração de célula (Van Meeteren, et al., 2006). Portanto, um inibidor de autotaxina pode ter benefício em algumas doenças envolvendo angiogênese desregulada.

[0020] LPA induz dor neuropática bem como desmielinação e mudanças de expressão de proteína relacionada com dor por meio de LPA1 (Inoue, et al., 2008). Camundongos de nocaute heterozigoto de ATX mostraram cerca de 50% de recuperação de dor neuropática induzida por lesão do nervo em comparação com camundongos do tipo selvagem. Lisofosfatidilcolina (LPC), também conhecida como lisolecitina, é conhecida induzir dor neuropática. Observou-se também que a dor neuropática induzida por LPC é parcialmente reduzida em camundongos de nocaute heterizogotos de ATX. Estes resultados suportam a ideia de que o LPA é produzido por autotaxina resultando em dor neuropática (Lin M. E., 2010).

[0021] Autotaxina está também implicada em doenças metabólicas, em particular obesidade e diabetes (Federico, et al., 2012). Em alguns casos, a autotaxina é responsável pela atividade de lisoPLD liberada por adipócitos e exercem um controle paracrinosobre o cres-

cimento de preadipócito por meio de um mecanismo dependente de LPA. Além disso, autotaxina é superregulada durante a diferenciação de adipócito e em obesidade genética. Em certos casos, o mRNA de autotaxina é superregulado em adipócitos de camundongos db/db sugerindo que a superregulação de autotaxina está relacionada ao fenótipo de diabetes tipo 2 grave e resistência à insulina de adipócito. Em alguns casos, a superregulação de autotaxina de adipócito está associada com a diabetes tipo 2 em humanos (Ferry, 2003). A relação entre a biologia de autotaxina e adipócito sugere o uso de um inibidor de autotaxina para o tratamento de doenças metabólicas.

[0022] Finalmente, duas outras condições claramente relacionadas com a biologia de autotaxina são prurido colestático (Kremer, et al., 2010) e regulação de pressão ocular (Iyer, et al., 2012).

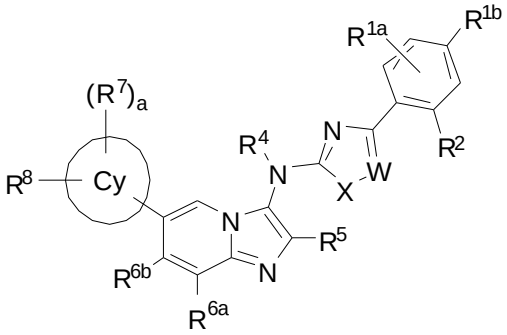
[0023] As terapias atuais não são satisfatórias e, portanto, permanece uma necessidade de identificar outros compostos que podem ser de uso no tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal. A presente invenção, portanto, fornece compostos, métodos para sua fabricação e composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção juntamente com um veículo farmacêutico adequado. A presente invenção também fornece o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0024] A presente invenção é baseada na identificação de novos

compostos, e sua capacidade de agir como inibidores de autotaxina e que eles podem ser úteis para o tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal. A presente invenção também fornece métodos para a produção destes compostos, composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e métodos de tratamento para doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal administrando-se os compostos da invenção.

[0025] Consequentemente, em um primeiro aspecto da invenção, os compostos da invenção são fornecidos tendo uma fórmula (I):



I

em que

R^{1a} é H, halo ou C_{1-4} alquila;

R^{1b} é:

- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais halos independentemente selecionados), ou
- C_{1-4} alcóxi (cujo alcóxi é opcionalmente substituído com um ou mais halos independentemente selecionados);

X é –S-, -O-, –N=CH-, –CH=N- ou –CH=CH-;

W é N, ou CR^3

quando W é N, R^2 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados),
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$, ou
- $-NHC(=O)CH_3$, ou

quando W é CR^3, um de R^2 ou R^3 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados),
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$, ou
- $-NHC(=O)CH_3$,

e o outro é H, ou C_{1-4} alquila;

R^4 é C_{1-4} alquila;

R^5 é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um ou mais CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$ independentemente selecionados;

um de R^{6a} ou R^{6b} é selecionado de H, $-CH_3$, e halo, e o outro é H;

Cy é:

- C_{4-10} cicloalquila,

- heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, ou

- heterocicloalquenila de 4 a 7 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S;

cada R^7 é independentemente selecionado de:

- OH,

- oxo,

- halo, e

- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou C_{1-4} alcóxi independentemente selecionados);

o subscrito a é 0, 1 ou 2;

R^8 é $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

em que

- L_1 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)-$, ou $-SO_2-$;

- W_1 é C_{1-4} alquileno;

- o subscrito m é 0, ou 1;

- L_2 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O) -, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, $-NR^b$-, -C(=O)NR^c-, $-NR^dC(=O)-$, $-NR^jC(=O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^e-$ ou $–NR^fSO_2-$;

- G_1 é

o H,

o -CN,

o C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais independentemente selecionados –CN, OH, halo ou fenil),

o C_{3-7} cicloalquila (cuja cicloalquila é opcionalmente substi-

tuída com $–NH_2$),

o heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquenila é opcionalmente substituída com um ou mais R^9 independentemente selecionados),

o heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais R^9 independentemente selecionados), or

o heteroarila de 5 a 6 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^{10} independentemente selecionados),

cada R^9 é oxo, ou R^{10};

cada R^{10} é:

- -OH,
- halo,
- -CN,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, halo, ou fenila independentemente selecionados),
- C_{1-4} alcóxi ,
- C_{3-7} cicloalquila,
- fenila,
- $-SO_2CH_3$,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi ,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alquila, ou
- $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila; e

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, e R^j é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila.

[0026] Em um aspecto, os compostos da invenção são inibidores

de autotaxina. Além disso, os compostos da invenção podem exibir baixa *clearance*, possivelmente resultante em baixos níveis de dose terapêutica.

[0027] Em um aspecto mais particular, os compostos da invenção são ativos *in vivo* contra IPF e/ou COPD.

[0028] Em um aspecto particular, os compostos da invenção são fornecidos para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[0029] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, e um veículo, excipiente ou diluente farmacêutico. Em um aspecto particular, a composição farmacêutica pode adicionalmente compreender outros ingredientes terapeuticamente ativos adequados para uso em combinação com os compostos da invenção. Em um aspecto mais particular, o outro ingrediente terapeuticamente ativo é um agente para o tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[0030] Além disso, os compostos da invenção úteis nas composições farmacêuticas e métodos de tratamento descritos aqui, são farmaceuticamente aceitáveis quando preparados e usados.

[0031] Em um outro aspecto da invenção, esta invenção fornece um método de tratamento de um mamífero, em particular humanos, sofrendo com uma condição selecionada dentre aquelas listadas aqui, e particularmente doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças

cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz da composição farmacêutica ou compostos da invenção como descrito aqui.

[0032] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, e um veículo, excipiente ou diluente farmacêutico adequado para uso na medicina. Em um aspecto particular, a composição farmacêutica é para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[0033] Em aspectos adicionais, esta invenção fornece métodos para sintetização dos compostos da invenção, com protocolos sintéticos representativos e séries de reação descritas posteriormente neste documento.

[0034] Outros objetos e vantagens tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica a partir de uma consideração da descrição detalhada a seguir.

[0035] Será apreciado que os compostos da invenção podem ser metabolizados para produzir metabólitos biologicamente ativos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[0036] Os termos seguintes são destinados a ter os significados apresentados com estes abaixo e são úteis na compreensão da descrição e o escopo entendido da presente invenção.

[0037] Ao se descrever a invenção, que pode incluir compostos, composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos de usar tais compostos e composições, os termos seguintes, se presentes, têm os significados seguintes, a menos que de outro modo indica-

do. Deve-se também entender que, quando descritas aqui, quaisquer das porções definidas abaixo podem ser substituídas por vários substituintes, e que as respectivas definições são destinadas a incluir tais porções de substituinte dentro de seu escopo como estabelecido abaixo. A menos que de outro modo estabelecido, o termo ‘substituído’ deve ser definido como apresentado abaixo. Deve-se também entender que os termos ‘grupos’ e ‘radicais’ podem ser considerados intercambialmente quando usados aqui.

[0038] Os artigos ‘um/uma (a)’ e ‘um/uma (an)’ podem ser usados aqui para se referir a um ou mais do que um (isto é, pelo menos) dos objetos gramaticais do artigo. Por meio de exemplo ‘um análogo’ significa um análogo ou mais do que um análogo.

[0039] Como usado aqui, o termo ‘LPA’ refere-se ao ácido lisofosfatídico que é um membro dos mediadores de lipídio bioativos derivados de membrana, também compreendendo esfingosina-1-fosfato (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC), e esfingosilfosforilcolina (SPC). O LPA interage com receptores acoplados à proteína G específicos (GPCRs), isto é, LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5, LPA_6, LPA_7, LPA_8, em um modelo de autócrina e paracrina, para ativar a séries de reação de sinalização intracelulares, e, sucessivamente, produzem várias respostas biológicas.

[0040] ‘Alquila’ significa hidrocarboneto alifático linear ou ramificado com o número de átomos de carbono especificados. Os grupos alquila particulares têm 1 a 8 átomos de carbono. Mais particularmente, é a alquila inferior que tem 1 a 6 átomos de carbono. Um outro grupo particular tem 1 a 4 átomos de carbono. Os grupos de cadeia linear exemplares incluem metila, etil n-propila, e n-butila. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferiores tais como metila, etila, propila ou butila estão ligados a uma cadeia de alquila linear, os grupos de cadeia ramificada exemplares incluem isopropila, iso-butila, t-

butila e isoamila.

[0041] ‘Alcóxi’ refere-se ao grupo $–OR^{26}$ onde R^{26} é alquila com o número de átomos de carbono especificado. Os grupos alcóxi particulares são metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, terc-butóxi, sec-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi, e 1,2-dimetilbutóxi. Os grupos alcóxi particulares são alcóxi inferior, isto é, com entre 1 e 6 átomos de carbono. Outros grupos alcóxi particulares têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

[0042] ‘Alquileno’ refere-se aos grupos radicais alceno divalentes tendo o número de átomos de carbono especificados, em particular, tendo 1 a 6 átomos de carbono e mais particularmente 1 a 4 átomos de carbono que podem ser de cadeia linear ou ramificados. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$), ou $-CH(CH_3)-$ e similares.

[0043] ‘Alquenila’ refere-se a grupos hidrocarboneto olefinicamente (insaturados) monovalentes com o número de átomos de carbono especificados. As alquenila particulares têm 2 a 8 átomos de carbono, e mais particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que podem ser de cadeia linear ou ramificados e tendo pelo menos 1 e particularmente de 1 a 2 sítios de insaturação olefínica. Os grupos alquenila particulares incluem etenila ($-CH=CH_2$), n-propenila ($-CH_2CH=CH_2$), isopropenila ($-C(CH_3)=CH_2$) e similares.

[0044] ‘Amino’ refere-se ao radical $-NH_2$.

[0045] ‘Arila’ refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente derivado da remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo de carbono único de um sistema de anel aromático origem. Em particular, arila refere-se a uma estrutura de anel aromático, monocíclica ou policíclica, com o número de átomos de anel especificado. Especificamente, o termo inclui grupos que incluem de 6 a 10 membros de anel. Onde o grupo arila é um sistema de anel monocíclico, ele, preferivelmente, contém 6 átomos de carbono. Particularmente, os

grupos arila incluem fenila, naftila, indenila, e tetra-hidronaftila.

[0046] ‘Cicloalquila’ refere-se a uma estrutura de anel de hidrocarbila não aromática, monocíclica ou policíclica, com o número de átomos de anel especificado. A cicloalquila pode ter de 3 a 10 átomos de carbono, e em particular, de 3 a 7 átomos de carbono. Tais grupos de cicloalquila incluem, por meio de exemplo, estruturas de anel único estruturas de anel simples tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloeptila.

[0047] ‘Ciano’ refere-se ao radical -CN.

[0048] ‘Halo’ ou ‘halogênio’ refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I). Grupos halo particulares são flúor ou cloro.

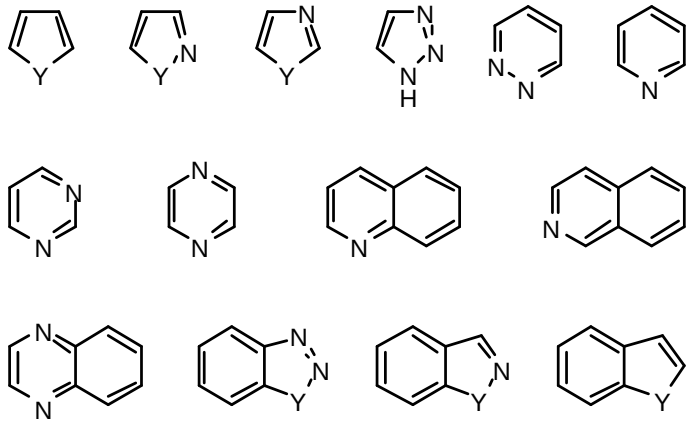
[0049] ‘Hetero’, quando usado para descrever um composto ou um grupo presente em um composto, significa que um ou mais átomos de carbono no composto ou grupo foram substituídos por um heteroátomo de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Hetero pode ser aplicado a qualquer dos grupos hidrocarbila descritos acima tais como alquila, por exemplo, heteroalquila, cicloalquila, por exemplo, heterocicloalquila, arila, por exemplo, heteroarila, e similares tendo de 1 a 4, e particularmente de 1 a 3 heteroátomos, mais tipicamente 1 ou 2 heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo único.

[0050] ‘Heteroarila’ significa uma estrutura de anel aromático, monocíclica ou policíclica, que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S e o número de átomos de anel especificado. Em particular, a estrutura de anel aromático pode ter de 5 a 10 membros de anel. O grupo heteroarila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis de cinco e seis membros fundidos ou anéis de dois e seis membros fundidos ou, por meio de um outro exemplo, anéis de dois e cinco membros fundidos. Cada anel pode conter até heteroátomos tipicamente selecionados de nitrogênio, enxo-

fre e oxigênio. Tipicamente, o anel heteroarila conterá até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais geralmente até 2, por exemplo um heteroátomo único. Em uma modalidade, o anel heteroarila contém pelo menos um átomo de nitrogênio de anel. Os átomos de nitrogênio nos anéis heteroarila podem ser básicos, como no caso de um indazol ou piridina, ou essencialmente não básicos como no caso de um nitrogênio de indol ou pirrol. Em geral, o número de átomos de nitrogênio básicos presentes no grupo heteroarilo, incluindo quaisquer substituintes de grupo amino do anel, será menor do que cinco. Os exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de cinco membros incluem, porém não são limitados a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, pirazol, triazol e tetrazol. Os exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de seis membros incluem, porém não são limitados a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina. Os exemplos particular de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de cinco membros fundidos a outro anel de cinco membros incluem, porém não são limitados a imidazotiazol e imidazoimidazol. Os exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de seis membros fundidos a um anel de cinco membros incluem, porém não são limitados a, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benztiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina,, purina (por exemplo, adenina, guanina), indazol, imidazopiridinas, imidazopirimidinas, imidazopirazinas, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, grupos benzodioxol e pirazolopiridina. Os exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo dois anéis e seis membros fundidos incluem, porém não são limitados a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina,

quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina e pteridina. Os grupos heteroarila particulares são aqueles derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, tiazol, oxazol e pirazina.

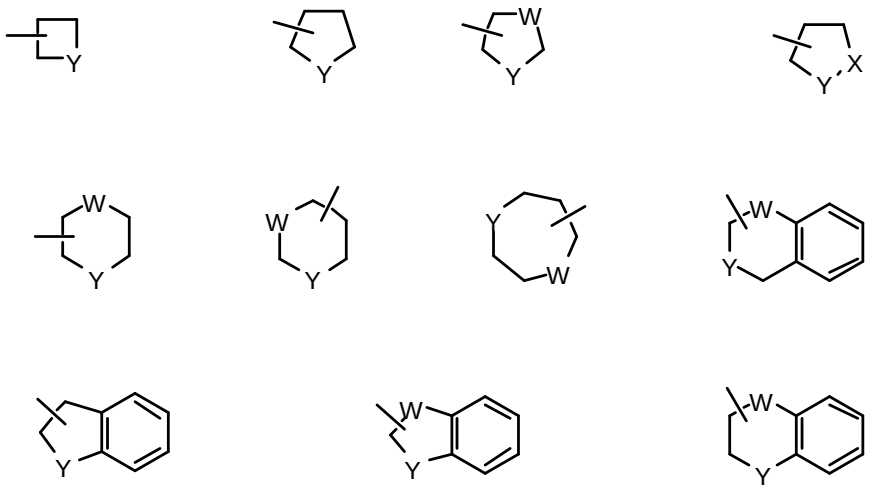
[0051] Os exemplos de heteroarilas representativas incluem os seguintes:



em que cada Y é selecionado de >C(=O), NH, O e S.

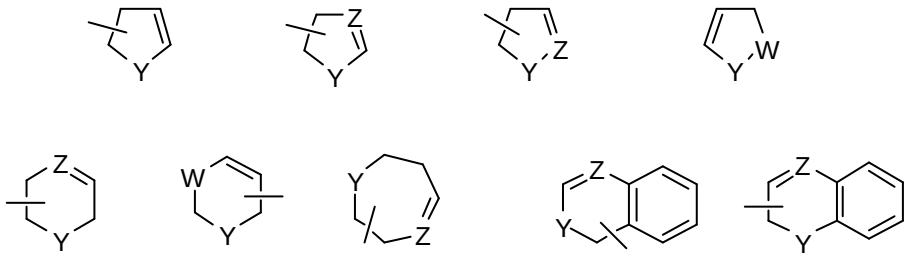
[0052] Como usado aqui, o termo ‘heterocicloalquila’ significa uma estrutura de anel aromático estável, monocíclica ou policíclica, que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionado de O, N e S e o número de átomos de anel especificado. A estrutura de anel não aromático pode ter de 4 a 10 membros de anel, e em particular, de 4 a 7 membros de anel. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis carbocíclicos e precisar apenas incluir um anel heterocíclico. Os exemplos de aneis heterocíclicos incluem, porém não são limitados a, morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila e 4-piperidinila), pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila e 3-pirrolidinila), pirrolidona, pirano, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, diocano, tetra-hidropirano (por exemplo, 4-tetra-hidropiranila), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, e N-alquila piperazinas tal como N-metil piperazina. Outros exemplos incluem tiomorfolina e seu S-óxido e S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Ainda outros exem-

plos incluem azetidina, piperidona, piperazona, e N-alquil piperidinas tal como N-metil piperidina. Os exemplos particulares de grupos de heterocicloalquila são mostrados nos seguintes exemplos ilustrativos:



[0053] em que cada W é selecionado de CH_2, NH, O e S; e cada Y é selecionado de NH, O, C(=O), SO_2, e S.

[0054] Como usado aqui, o termo ‘heterocicloalquenila’ significa uma ‘heterocicloalquila’, que compreende pelo menos uma ligação dupla. Os exemplos particulares de grupos heterocicloalquenila são mostrados nos seguintes exemplos ilustrativos:



[0055] em que cada W é selecionado de CH_2, NH, O e S; cada Y é selecionado de NH, O, C(=O), SO_2, e S; e cada Z é selecionado de N ou CH.

[0056] ‘Hidroxila’ refere-se ao radical -OH.

[0057] ‘Oxo’ refere-se ao radical =O.

[0058] ‘Substituído’ refere-se a um grupo em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada independentemente substituídos com os mesmos substituente(s) ou diferentes.

[0059] ‘Sulfo’ ou ‘ácido sulfônico’ refere-se a um radical tal como–SO_3H.

[0060] ‘Tiol’ refere-se ao grupo -SH.

[0061] Como usado aqui, o termo ‘substituído com um ou mais’ refere-se a um a quarto substituintes. Em uma modalidade, ele refere-se a um a três substituintes. Em outras modalidades, ele refere-se a um ou dois substituintes. Em ainda outra modalidade, ele refere-se a um substituinte, ele refere-se a um substituinte.

[0062] ‘Tioalcóxi’ refere-se ao grupo $–SR^{26}$ onde R^{26} é alquila com o número de átomos de carbono especificado. Os grupos tioalcóxi particulares são tiometóxi, tioetóxi, n-tiopropóxi, isotiopropóxi, n-tiobutóxi, terc-tiobutóxi, sec-tiobutóxi, n-tiopentóxi, n-tiohexóxi, e 1,2-dimetiltiobutóxi. Os grupos tioalcóxi particulares são tioalcóxi inferior, isto é, com entre 1 e 6 átomos de carbono. Outros grupos alcóxi particulares tem entre 1 e 4 átomos de carbono.

[0063] Alguém versado na técnica de síntese orgânica reconhecerá que o número máximo de heteroátomos em um anel heterocíclicos quimicamente praticável, estável, seja aromático ou não aromático, é determinado pelo tamanho do anel, pelo grau de insaturação e pela valência dos heteroátomos. Em geral, um anel heterocíclico pode ter um a quarto heteroátomos contanto que o anel heteroaromático seja quimicamente praticável e estável.

[0064] ‘Farmaceuticamente aceitável’ significa aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do governo estadual ou federal ou pela agência correspondente em países diferentes dos Estados Unidos, ou que esta listada na Farmacopeia dos Estados Unidos ou outra farmacopeia geralmente conhecidas para uso em animais, e mais particularmente, em seres humanos.

[0065] ‘Sal farmaceuticamente aceitável’ refere-se a um sal de um composto da invenção que é farmaceuticamente aceitável e que pos-

sui a atividade farmacológica desejada do composto origem. Em particular, tais sais que são não tóxicos podem ser sais de adição de ácido inorgânicos ou orgânicos e sais de adição de base. Especificamente, tais sais incluem: (1) sais de adição de base, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-ene-1-carboxílico, ácido glicoeptônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido bultilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares; ou (2) sais formados quando um próton acídico presente no composto origem é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino terroso, ou um íon de alumínio; ou coordena-se com uma base orgânica tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e similares. Os sais também incluem, por meio de exemplo apenas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e similares; e quando o composto contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos, tais como cloridrato, bromidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e similares. O termo inclui ‘cátion farmaceuticamente aceitável’ refere-se a um contraíon catiônico aceitável de um grupo funcional acídico. Tais

cátions são exemplificados por cátions de sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetra-alquilamônio, e similares.

[0066] ‘Veículo farmaceuticamente aceitável’ refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual um composto da invenção é administrado.

[0067] ‘Profármaco’ refere-se a compostos, incluindo derivados dos compostos da invenção, que têm grupos cliváveis e tornam-se, por hidrólise ou sob condições fisiológicos, os compostos da invenção que são farmaceuticamente ativos *in vivo*. Tais exemplos incluem, porém não são limitados a, derivados de éster de colina e similares, ésteres de N-alquilmorfolina e similares.

[0068] ‘Solvato’ refere-se às formas do composto que estão associadas com um solvente, geralmente por uma reação de hidrólise. Esta associação física inclui ligação de hidrogênio. Os solventes convencionais incluem água, etanol, ácido acético e similares. Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, em forma cristalina e podem ser solvatados ou hidratados. Os solbatos adequados incluem solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, e também incluem tanto solvatos estequiométricos quanto solvatos não estequiométricos. Em certos exemplos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando um ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça cristalina do sólido cristalino. ‘Solvato’ abrange tanto solvatos de fase de solução quanto isoláveis. Os solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos e metanolatos.

[0069] ‘Indivíduo’ inclui seres humanos. Os termos ‘humano’, ‘paciente’ e ‘indivíduo’ são usados intercambiavelmente aqui.

[0070] ‘Quantidade eficaz’ significa a quantidade de um composto da invenção que, quando administrado a um indivíduo para tratar uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento para a doença. A ‘quantidade eficaz’ pode variar dependendo do composto, da doença e

de sua gravidade, e da idade, peso, etc., do indivíduo a ser tratado.

[0071] ‘Prevenir’ ou ‘prevenção’ refere-se a uma redução do risco de adquirir ou desenvolver uma doença ou distúrbio (isto é, causar pelo menos um dos sintomas da doença não para desenvolver em um indivíduo que pode ser exposto a um agente de causa de doença, ou predisposto à doença antes do início da doença).

[0072] O termo ‘profilaxia’ está relacionado à ‘prevenção’, e refere-se a uma medida ou procedimento cuja finalidade é prevenir, em vez de tratar ou curar uma doença. Os exemplos não limitantes de medidas profiláticas podem incluir a administração de vacinas; a administração de heparina de baixo peso molecular a pacientes hospitalares com risco de trombose devido, por exemplo, à imobilização; e a administração de um agente antimalária tal como cloroquina, antes de uma visita a uma região geográfica onde a malária é endêmica ou o risco de contrair a malária é alta.

[0073] ‘Tratar’ ou ‘tratamento’ de qualquer doença ou distúrbio refere-se, em uma modalidade, à melhorar da doença ou distúrbio (isto é, interrompendo a doença ou reduzindo a manifestação, extensão ou gravidade de pelo menos um dos sintomas da mesma). Em outra modalidade, ‘tratando’ ou ‘tratamento’ refere-se à melhora em pelo menos um parâmetro físico, que não pode ser discernível pelo indivíduo. Em ainda outra modalidade, ‘tratando’ ou ‘tratamento’ refere-se à modulação da doença ou distúrbio, fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em uma outra modalidade, ‘tratando’ ou ‘tratamento’ refere-se ao retardo da progressão da doença.

[0074] Como usado aqui, o termo ‘doenças fibróticas’ refere-se a doenças caracterizadas por cicatrização excessiva devido à produção, deposição, e contração excessiva de matriz extracelular, e que são associadas com o acúmulo anormal de células de e/ou fibronectina

e/ou colágeno e/ou recrutamento de fibroblasto aumentado e incluem, porém não são limitadas a, fibrose de órgãos individuais ou tecidos tais como coração, rim, fígado, articulações, pulmão, tecido pleural, tecido peritoneal, pele, córnea, retina, trato digestivo e musculoesquelético. Em particular, o termo ‘doenças fibróticas’ refere-se à fibrose pulmonar idiopática (IPF); fibrose cística, outras doenças de pulmão parequimatosas difusas de etiologias diferentes, incluindo fibrose induzida por fármaco iatrogênica, fibrose induzida ocupacional e/ou ambiental, doenças granulomatosas (sarcoidose, pneumonia por hipersensitividade), doença vascular do colágeno, proteinose alveolar, granulomatose de célula de langerhans, linfangioleiomiomatose, doenças hereditárias (Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerose tuberosa, neurofibromatose, distúrbios de armazenamento metabólico, doença de pulmão intersticial familiar); fibrose induzida por radiação; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); esclerodermа; fibrose pulmonar induzida por bleomicina; asma crônica; silicose; fibrose pulmonar induzida por asbesto; síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS); fibrose renal; fibrose tubulointestinal; nefrite glomerular; esclerose glomerular segmental focal; nefropatia de IgA; hipertensão; Alport; fibrose intestinal; fibrose hepática; cirrose; fibrose hepática induzida por álcool; fibrose hepática induzida por fármaco/tóxica; hemocromatose; esteato-hepatite não alcoólica (NASH); lesão do ducto biliar; cirrose biliar primária; fibrose hepática induzida por infecção; fibrose hepática induzida viral; e hepatite autoimune; cicatriz na córnea; cicatriz hipertrófica; Doença de Dupuytren, queloides, fibrose cutânea; esclerodermа cutâneo; esclerose sistêmico, fibrose/lesão da medula espinhal; mielofibrose; restenose vascular; aterosclerose; arteriosclerose; granulomatose de Wegener; doença de Peyronie, ou leucemia linfocítica crônica. Mais particularmente, o termo ‘doenças fibróticas’ refere-se à fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[0075] Como usado aqui, o termo ‘doença(s) proliferativa(s)’ refere-se a condições tais como (por exemplo, leiomiossarcoma uterino ou câncer de próstata), distúrbios mieloproliferativos (por exemplo, policitemia vera, trombocitose essencial e mielofibrose), leucemia (por exemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica crônica e aguda), mieloma múltiplo, psoríase, restenose, escleroderma ou fibrose. Em particular, o termo refere-se a câncer, leucemia, mieloma múltiplo e psoríase.

[0076] Como usado aqui, o termo ‘câncer’ refere-se ao desenvolvimento maligno ou benigno de células na pele ou em órgãos do corpo, por exemplo, porém sem limitação, mama, próstata, pulmão, rim, pâncreas, estômago ou intestino. Um câncer tende a se infiltrar em tecido adjacente e se espelhar (metastizar) em órgãos distantes, por exemplo, em osso, fígado, pulmão ou no cérebro. Como usado aqui, o termo câncer inclui tanto tipos de célula de tumor metastático (tais como, porém não limitados a, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rabdomiossarcoma, e mastocitoma) e tipos de carcinoma de tecido (tais como, porém não limitados a, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer de pulmão de células pequenas e câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama, câncer pancreático, câncer de bexiga, câncer renal, câncer gástrico, glioblastoma, câncer de fígado primário, câncer de ovário, câncer de próstata e leiomiossarcoma uterino). Em particular, o termo ‘câncer’ refere-se à leucemia linfoblástica aguda, mieloidleucemia aguda, carcinoma adrenocortical, câncer anal, câncer de apêndice, astrocitomas, teratoide atípica/tumor rabdoide, carcinoma basocelular, câncer do ducto biliar, câncer de bexiga, câncer ósseo (osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma tronco-cerebral, tumores cerebrais, tumores da medula espinhal e cerebrais, câncer de mama, tumores brônquicos, linfoma de Burkitt, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloge-

nosa crônica, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, linfoma de célula T cutânea, tumores embrionários, câncer de endométrio, ependimoblastoma, ependimoma, câncer esofágico, família de sarcoma de Ewing de tumores, câncer de olho, retinoblastoma, câncer da vesícula biliar, câncer gástrico (estômago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de célula estrômica gastrointestinal, tumor de célula germinativa, glioma, leucemia de células pilosas, câncer de pescoço e cabeça, câncer hepatocelular (fígado), linfoma hodgkin, câncer hipofaríngeo, milenoma intraocular, tumores de célula de ilhota (pâncreas endócrino), sarcoma de kaposi, câncer renal, Histiocitose de célula de Langerhans, câncer laríngeo, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielogenosa crônica, leucemia de células pilosas, câncer de fígado, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de pulmão de célula pequena, linfoma de Burkitt, linfoma cutâneo de célula T, linfoma Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, medulloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, câncer de boca, leucemia mielogenosa crônica, leucemia mieloide, mieloma múltiplo, câncer câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer oral, câncer orofaríngeo, osteossarcoma, histiocitoma fibroso maligno de osso, câncer ovariano, câncer epitelial ovariano, tumor de célula germinativa de ovário, tumor de ovário de potencial maligno baixo, câncer pancreático, papilomatose, câncer de paratireoide, câncer de pênis, câncer de faringe, tumores parenquimatoso pineais de diferenciação intermediária, pineoblastoma e tumores neuroectodérmicos primitivos supratentorais, tumor pituitário, neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiplo, blastoma pleuropulmonar, linfoma do sistema nervoso central primário, câncer de próstata, câncer retal, câncer de célula renal (rim), retinoblastoma, rabdomiossarcoma, cân-

cer da glândula salivar, sarcoma, família de sarcoma de Ewing de tumores, sarcoma, kaposi, síndrome de Sezary, câncer de pele, câncer de pulmão de célula pequena, câncer do intestine delgado, sarcoma de tecido mole, carcinomas de célula escamosa, câncer de estômago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentorais, linfoma de célula T, câncer testicular, câncer de garganta, timoma e carcinoma tímico, câncer de tiroide, câncer uretral, câncer uterino, sarcoma uterino, câncer vaginal, câncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, e tumor de Wilms

[0077] Como usado aqui, o termo ‘leucemia’ refere-se a doenças neoplásticas do sangue e dos órgãos hematopoiéticos. Tais doenças podem causar medula óssea e disfunção do sistema imunológico, que torna o hospedeiro altamente suscetível à infecção e hemorragia. Em particular, o termo “leucemia” refere-se à leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia linfobástica crônica (CLL).

[0078] Como usado aqui, o termo ‘doenças inflamatórias’ refere-se ao grupo de condições incluindo artrite reumatoide, osteoartrite, artrite idiopática juvenil, psoríase, artrite psoriática, doença alérgica das vias aéreas (por exemplo, asma, rinite), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doenças inflamatórias do intestino (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa), estados de doença regulada por endotoxina (por exemplo, complicações após cirurgia de ponte de safena ou estados crônicos de endotoxina que contribuem com, por exemplo, insuficiência cardíaca crônica), e doenças relacionadas que envolvem cartilagem, tal como aquela das articulações. Particularmente, o termo refere-se à artrite reumatoide, osteoartrite, doença das vias aéreas alérgica (por exemplo, asma), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças inflamatórias do intestino (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa). Mais particularmente, o termo refere-se à

artrite reumatoide e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[0079] Como usado aqui, o termo ‘doença(s) autoimune(s)’ refere-se ao grupo de doenças incluindo doença das vias aéreas obstrutiva, incluindo condições tais como COPD, asma (por exemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma da poeira, asma infantil), particularmente asma crônica ou inveterada (por exemplo, asma tardia e hiperresponsividade das aéreas), bronquite, incluindo asma brônquica, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), lúpus eritematoso cutâneo, nefrite do lúpus, dermatomiosite, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, psoríase, doença do olho seco, diabetes melito tipo I e complicações associadas com a mesma, eczema atópico (dermatite atópica), tireoidite (tireoidite autoimune e de Hashimoto), dermatite de contato e também dermatite eczematosa, doença intestinal inflamatória (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), aterosclerose e esclerose lateral amiotrófica. Particularmente, o termo refere-se a COPD, asma, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito tipo I e doença intestinal inflamatória.

[0080] Como usado aqui, o termo ‘doença respiratória’ refere-se a doenças que afetam os órgãos que estão envolvidos na respiração, tais como nariz, garganta, laringe, trompas de eustáquio, traqueia, brônquios, pulmões, músculos relacionados (por exemplo, diafragmas intercostais), e nervos. Em particular, os exemplos de doenças respiratórias incluem asma, síndrome de angústia respiratória adulta e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma severa aguda, asma crônica, asma clínica, asma natural, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma de início infantil, asma de início adulto, asma de tosse variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroide, asma sazonal, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene, doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial e/ou inflama-

ção das vias aéreas, fibrose cística, e hipóxia.

[0081] Como usado aqui, o termo ‘alergia’ refere-se ao grupo de condições caracterizadas por um distúrbio de hipersensibilidade do sistema imune incluindo doença das vias aéreas alérgica (por exemplo, asma, rinite), sinusite, eczema e urticária, bem como alergias à comida ou alergias a veneno de inseto.

[0082] Como usado aqui, o termo ‘asma’ refere-se a qualquer distúrbio dos pulmões caracterizado por variações em fluxo de gás pulmonar associado com contração das vias aéreas de qualquer causa (intrínseca, extrínseca, ou ambas; alérgica ou não alérgica). O termo “asma” pode ser usado com um ou mais adjetivos para indicar a causa.

[0083] Como usado aqui, o termo ‘doença cardiovascular’ refere-se a doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos ou ambos. Em particular, a doença cardiovascular inclui arritmia (atrial ou ventricular ou ambas); aterosclerose e suas sequelas; angina; distúrbio do ritmo cardíaco; isquemia do miocárdio; enfarte do miocárdio; aneurisma cardíaco ou vascular; vasculite, acidente vascular cerebral; arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, um órgão, ou um tecido; lesão de reperfusão após isquemia do cérebro, coração, fim ou outro órgão ou tecido; choque endotóxico, cirúrgico, ou traumático; hipertenção, doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea anormal, vasoconstrição (incluindo aquela associada com enxaquecas); anormalidade vascular, inflamação, insuficiência limitada a um órgão ou tecido único.

[0084] Como usado aqui, o termo ‘doenças neurodegenerativas’ refere-se aos distúrbios que são associados com atrofia das estruturas periféricas ou centrais afetadas do sistema nervoso. Em particular, o termo ‘doenças neurodegenerativas’ refere-se a doenças tais como doença de Alzheimer e outras demências, doenças nervosas neurode-

generativas, encefalite, epilepsia, distúrbios cerebrais genéticos, malformações na cabeça e cérebro, hidrocefalia, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS ou Doença de Lou Gehrig), doença de Huntington, e doenças de priões.

[0085] Como usado aqui, o termo ‘distúrbio dermatológico’ refere-se a um distúrbio de pele. Em particular, os distúrbios dermatológicos incluem distúrbios proliferativos e inflamatórios da pele tais como dermatite atópica, distúrbios bolhoso, colagenoses, psoríase, lesões psioriáticas, dermatite, dermatite de contato, eczema, purido, urticária, rosácea, escleroderma, cicatrização de ferida, cicatriz, cicatriz hipertrófica, queloides, doença de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsso, ou urticária.

[0086] Como usado aqui, o termo ‘doença associada com angiogênese anormal’ refere-se às doenças causadas pela desregulação dos processos que mediam a angiogênese. Em particular, a doença associada com angiogênese anormal refere-se a aterosclerose, hipertensão, crescimento de tumor, inflamação, artrite reumatoide, degeneração macular de forma úmida, neovascularização coloidal, neovascularização retinal, e retinopatia diabética.

[0087] ‘Composto(s) da invenção’, e expressões equivalentes, é(são) destinado(s) a abranger compostos da(s) fórmula(s) como descritos aqui, cuja expressão inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis, e os solvatos, por exemplo, hidratos, e os solvatos dos sais farmaceuticamente aceitáveis, onde o contexto assim o permite. Similarmente, a referência a intermediários, seja ou não eles próprios reivindicados, é entendida abranger seus sais e solvatos, onde o contexto assim o permite.

[0088] Quando as faixas são referidas aqui, por exemplo, porém sem limitação, C_{1}-$_{8}$ alquila, a citação de uma faixa deve ser considera-

da uma representação de cada membros da referida faixa.

[0089] Outros derivados dos compostos desta invenção têm atividade tanto em ambas as formas de ácido e derivadas de ácido, porém na forma sensível a ácido, frequentemente, fornecem em solubilidade, compatibilidade de tecido, ou liberação prolongada no organismo de mamífero (Bundgard, H, 1985). Os profármacos incluem derivados bem conhecidos por praticantes da técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados pela reação do ácido origem com um álcool adequado, ou amidas preparadas pela reação do composto de ácido origem com uma amina substituída ou não substituída, ou anidridos de ácido, ou anidridos misturados. Ésteres alifáticos ou aromáticos simples, amidas e anidridos derivados de grupos acídicos pendentes nos compostos desta invenção são profármacos particularmente úteis. Em alguns casos é desejável preparar profármacos tipo éster duplo tais como ésteres de (aciloxi)alquila ou ((alcóxi carbonil)óxi)alquilésteres. Os tais profármaco particulares são C_{1-8} alquila, C_{2-8} alquenila, C_{6-10} arila opcionalmente substituída, e (C_{6-10} aril)-(C_{1-4} alquil) ésteres dos compostos da invenção.

[0090] Como usado aqui, o termo ‘variante isotópica’ refere-se a um composto que contém proporções não naturais de isótopos em um ou mais dos átomos que constituem tal composto. Por exemplo, uma ‘variante isotópica’ de um composto pode conter um ou mais isótopos não radioativos, tais como, por exemplo, deutério (^{2}H ou D), carbono-13 (^{13}C), nitroGen-15 (^{15}N), ou similares. Será entendido que, em um composto em que tal substituição isotópica é feita, os átomos seguintes, onde presentes, podem variar, de modo que, por exemplo, qualquer hidrogênio possa ser ^{2}H/D, qualquer carbono possa ser ^{13}C, ou qualquer hidrogênio possa ser ^{15}N, e que a presença e colocação de tais átomos possam ser determinadas dentro da versatilidade da técnica. Igualmente, a invenção pode incluir a presença de variantes

isotópicas com radioisótopos, no caso, por exemplo, onde os compostos resultantes podem ser usados para os estudos de distribuição de fármaco e/ou tecido de substrato. Os isótopos radioativos trítio, isto é, ^{3}H, e carbono-14, isto é, ^{14}C, são particularmente úteis para este propósito com vista em sua facilidade de incorporação e meios rápidos de detecção. Além disso, os compostos que podem ser preparados são substituídos com isótopos emissores de pósitron, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, e seriam úteis nos estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato.

[0091] Todas as variantes isotópicas dos compostos fornecidos aqui, reativos ou não, são destinadas a ser abrangidas dentro do escopo da invenção.

[0092] Deve-se também entender que os compostos que têm a mesma fórmula molecular, porém diferem na natureza e sequência de ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço, são chamados de ‘isômeros’. Os isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são chamados de ‘estereoisômeros’.

[0093] Os estereoisômeros que não são imagens refletidas um do outro são chamados de ‘diastereômeros’ e aqueles que são imagens refletidas não sobreponíveis um do outro são chamados de ‘enantiômeros’. Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, está ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciamento R e S de Cahn e Prelog ou pela maneira em que a molécula gira no plano de luz polarizada e designado como dextrorrotatório ou levorrotatório (isto é, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma mistura o mesmo. Uma mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada de uma ‘mistura racêmica’.

[0094] ‘Tautômeros’ refere-se aos compostos que são formas intercambiáveis de uma estrutura de composto particular, e que variam no deslocamento de átomos e elétrons de hidrogênio. Desse modo, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons de π e um átomo (geralmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros, porque eles são rapidamente interconvertidos por tratamento com ácido ou base. Outro exemplo de tautomerismo são as formas aci- e nitro- de fenilnitrometano, que são igualmente formadas por tratamento com ácido ou base.

[0095] As formas tautoméricas podem ser relevantes para o ponto de consecução da reatividade química e atividade biológica ideais de um composto de interesse.

[0096] Os compostos da invenção podem possuir um ou mais centro assimétricos; tais compostos podem, portanto, ser produzidos como (R)- ou (S)- estereoisômeros individuais ou como misturas dos mesmos.

[0097] A menos que indicada de outro modo, a descrição ou nomeação de um composto particular na especificação e reivindicações é destinada a incluir tanto enantiômeros individuais quanto misturas, racêmicas ou de outra maneira, dos mesmos. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técica.

[0098] Será apreciado que os compostos da invenção podem ser metabolizados para evitar os metabólitos biologicamente ativos produzidos.

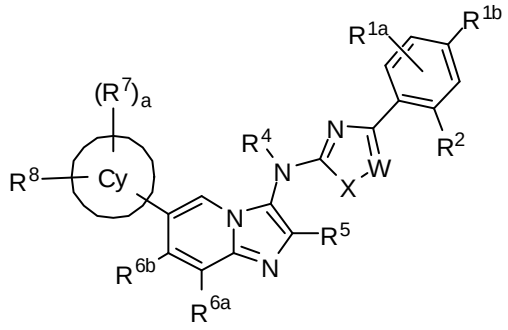
A INVENÇÃO

[0099] A presente invenção é baseada na identificação de novos compostos, e sua capacidade de agir como inibidores de autotaxina e que eles podem ser úteis para o tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, do-

enças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[00100] A presente invenção também fornece métodos para a produção destes compostos, composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e métodos de tratamento quanto às doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal administrando-se os compostos da invenção.

[00101] Consequentemente, em um primeiro aspecto da invenção, os compostos da invenção são fornecidos tendo uma fórmula (I):



I

em que

R^{1a} é H, halo ou C_{1-4} alquila;

R^{1b} é:

- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais halos independentemente selecionados), ou
- C_{1-4} alcóxi (cujo alcóxi é opcionalmente substituído com um ou mais halos independentemente selecionados);

X é –S-, -O-, –N=CH-, –CH=N- ou –CH=CH-;

W é N, ou CR^3

quando W é N, R^2 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados),
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$, ou
- $-NHC(=O)CH_3$, ou

quando W é CR^3, um de R^2 ou R^3 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados)
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$, ou
- $-NHC(=O)CH_3$,

e o outro é H, ou C_{1-4} alquila;

R^4 é C_{1-4} alquila;

R^5 é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um ou mais CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$ independentemente selecionados;

um de R^{6a} ou R^{6b} é selecionado de H, $-CH_3$, e halo, e o outro é H;

Cy é:

- C_{4-10} cicloalquila,
- heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros

contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, ou

- heterocicloalquenila de 4 a 7 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S;

cada R^7 é independentemente selecionado de:

- OH,
- oxo,
- halo, e
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou C_{1-4} alcóxi independentemente selecionados);

o subscrito a é 0, 1 ou 2;

R^8 é $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

em que

- L_1 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)$-, ou $-SO_2$-;
- W_1 é C_{1-4} alquileno;
- o subscrito m é 0, ou 1;
- L_2 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O) -, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, $-NR^b$-, -C(=O)NR^c-, $-NR^dC(=O)$-, $-NR^jC(=O)O$-, $-SO_2$-, $-SO_2NR^e$- ou $–NR^fSO_2$-;
- G_1 é
  - o H,
  - o -CN,
  - o C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais–CN, OH, halo ou fenila independentemente selecionados),
  - o C_{3-7} cicloalquila (cuja cicloalquila é opcionalmente substituída com $–NH_2$),
  - o heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 liga-

ção dupla contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquenila é opcionalmente substituída com um ou mais R^9 independentemente selecionados),

o heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais R^9 independentemente selecionados), ou

o heteroarila de 5 a 6 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^{10} independentemente selecionados),

cada R^9 é oxo, ou R^{10};

cada R^{10} é:

- -OH,
- halo,
- -CN,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, halo, ou fenila independentemente selecionados),
- C_{1-4} alcóxi ,
- C_{3-7} cicloalquila,
- fenila,
- $-SO_2CH_3$,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi ,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alquila, ou
- $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila; e

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, e R^j é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila.

[00102] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1a} é H.

[00103] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1a} é halo. Em uma modalidade particular, R^{1a} é F, Cl, ou Br. Em uma modalidade mais particular, R^{1a} é F, ou Cl. Em uma modalidade mais particular, R^{1a} é F.

[00104] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1a} é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^{1a} é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{1a} é $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$.

[00105] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1b} é halo. Em uma modalidade particular, R^{1b} é F, Cl, ou Br. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é F, ou Cl. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é F.

[00106] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1b} é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^{1b} é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$.

[00107] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1b} é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais halos independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, R^{1b} é $-CF_3$, ou $-CH_2-CF_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é $-CF_3$.

[00108] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1b} é C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade particular, R^{1b} é $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, $-OCH_2-CH_2-CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é $-OCH_3$, ou $-OCH_2-CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é $-OCH_3$.

[00109] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que R^{1b} é C_{1-4} alcóxi substituído com um ou mais halos independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{1b} é $-OCF_3$, $-OCH_2-CHF_2$ ou $-OCH_2-CF_3$. Em uma

modalidade mais particular, R^{1b} é $-OCF_3$.

[00110] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que X é –S-, -O-, –N=CH-, –CH=N- ou –CH=CH-. Em uma modalidade particular, X é -S-, ou -O-. Em outra modalidade particular, X é -N=CH-.

[00111] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é N, e R^2 é como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é H, -CN, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, ou $-NHC(=O)CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^2 é –CN.

[00112] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é N, e R^2 é como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é halo. Em uma modalidade mais particular, R^2 é F, Cl, ou Br. Em uma modalidade mais particular, R^2 é F, ou Cl.

[00113] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é N, e R^2 é como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila. Em outra modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais OH, e CN independentemente selecionados. Ainda em outra modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um OH, ou CN. Em uma modalidade mais particular, R^2 é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-OH$, ou $-CH_2-CN$. Em uma modalidade mais particular, R^2 é $-CH_2-OH$, ou $-CH_2-CN$.

[00114] Em outra modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é CR^3, e R^2 e R^3 são como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é H, -CN, $-C(=O)CH_3$,

$-C(=O)CF_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, ou $-NHC(=O)CH_3$, e R^3 é H, ou C_{1-4} alquila. Em outra modalidade particular, R^2 é H, ou C_{1-4} alquila, e R^3 é H, -CN, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, ou -

$NHC(=O)CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^2 é H, -CN, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, ou $-NHC(=O)CH_3$, e R^3 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$. Em outra modalidade mais particular, R^2 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$, e R^3 é H, -CN, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)OCH_3$,

$-C(=O)NH_2$, ou $-NHC(=O)CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^2 é –CN, e R^3 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$. Em outra modalidade mais particular, R^2 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$, e R^3 é –CN.

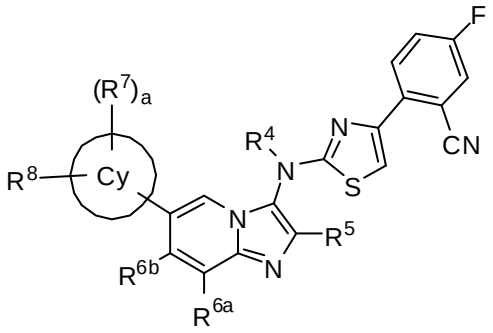
[00115] Em outra modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é CR^3, e R^2 e R^3 são como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é halo, e R^3 é H, ou C_{1-4} alquila. Em outra modalidade particular, R^2 é H, ou C_{1-4} alquila, e R^3 é halo. Em uma modalidade mais particular, R^2 é F, Cl, ou Br, e R^3 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$. Em outra modalidade mais particular, R^2 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$, e R^3 é F, Cl, ou Br. Em uma modalidade mais particular, R^2 é F, ou Cl, e R^3 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$. Em outra modalidade mais particular, R^2 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$, e R^3 é F, ou Cl.

[00116] Em outra modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é CR^3, e R^2 e R^3 são como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila, e R^3 é H, ou C_{1-4} alquila. Em outra modalidade particular, R^2 é H, ou C_{1-4} alquila, e R^3 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade mais particular, R^2 é $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$, e R^3 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$. Em outra modalidade mais particular, R^2 é H, $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$, e R^3 é $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$.

[00117] Em outra modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, em que W é CR^3, e R^2 e R^3 são como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila substituída com OH, ou CN, e R^3 é H, ou C_{1-4} alquila. Em outra modalidade particular, R^2 é H, ou C_{1-4} alquila, e R^3 é C_{1-4} alquila substituída com OH, ou CN. Em uma modalidade mais particular, R^2 é

-CH_2-OH, ou -CH_2-CN, e R^3 é H, -CH_3, ou -CH_2-CH_3. Em outra modalidade mais particular, R^2 é H, -CH_3, ou -CH_2-CH_3, e R^3 é -CH_2-OH, ou -CH_2-CN.

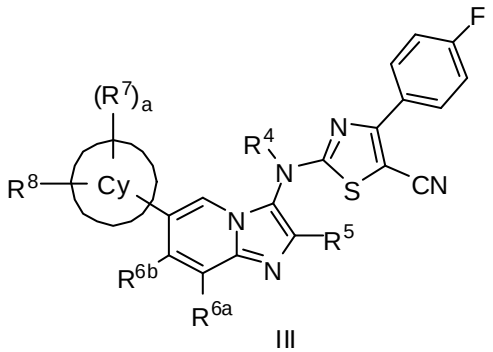
[00118] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula II:



II

[00119] em que o subscrito a, R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^7 e R^8 são como acima descrito.

[00120] Em outra modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula III:



III

em que o subscrito a, R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^7 e R^8 são como acima descrito.

[00121] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que R^4 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^4 é -CH_3, ou -CH_2-CH_3. Em uma modalidade mais particular, R^4 é -CH_3.

[00122] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que R^5 é C_{1-4} alquila. Em uma mo-

dalidade particular, R^5 é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ ou $-CH_2-CH_2-CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^5 é $-CH_3$, ou $-CH_2-CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^5 é $-CH_2-CH_3$.

[00123] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais CN, OH, halo, e $-C(=O)NH_2$ independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$. Em uma modalidade mais particular, R^5 é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ou $-CH_2-CH(CH_3)_2$, cada um dos quais é substituído com um CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$. Em outra modalidade mais particular, R^5 é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$, ou $-CH_2-CH(CH_3)_2$, cada um dos quais é substituído com um -CN, OH, F, ou $-C(=O)NH_2$. Em uma modalidade mais particular, R^5 é $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CF_3$, ou $-CH_2-CH_2-C(=O)NH_2$.

[00124] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que Cy é C_{3-10} cicloalquila. Em uma modalidade particular, Cy é ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. Em uma modalidade mais particular, Cy é ciclo-hexila.

[00125] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que Cy é heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S. Em uma modalidade particular, Cy é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila. Em uma modalidade mais particular, Cy é piperidinila. Em outra modalidade mais particular, Cy é piperazinila.

[00126] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que Cy é heterocicloalquenila de 4 a 7 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um ou mais heteroá-

tomos independentemente selecionados de O, N, e S. Em uma modalidade particular, Cy é di-hidrofuranila, di-hidrotiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidropiranila, tetra-hidropiridinila, ou di-hidrotiopiranila. Em uma modalidade mais particular, Cy é di-hidro-oxazolila.

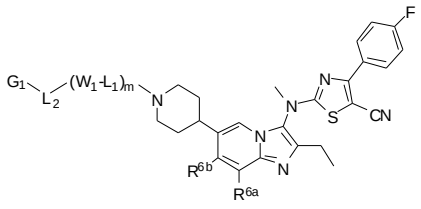
[00127] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que o subscrito a é 1 ou 2, e R^7 é OH, oxo, ou halo. Em uma modalidade particular, R^7 é OH, oxo, F, ou Cl.

[00128] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que o subscrito a é 1 ou 2, e R^7 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^7 é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^7 é $-CH_3$.

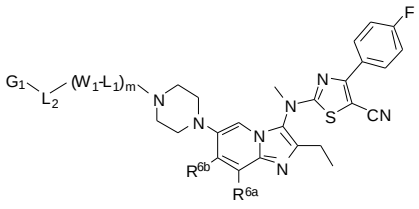
[00129] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que o subscrito a é 1 ou 2, e R^7 é C_{1-4} alquila substituída com OH, ou C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade particular, R^7 é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$, cada dos quais é substituído com OH, ou C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade mais particular, R^7 é $–CH_2-OH$, ou $–CH_2-OCH_3$.

[00130] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I, II ou III, em que o subscrito a é 0.

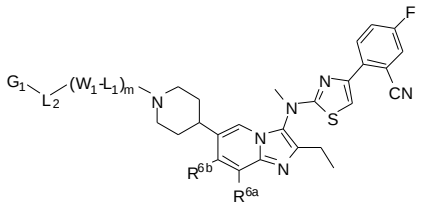
[00131] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula IVa, IVb, IVc ou IVd:



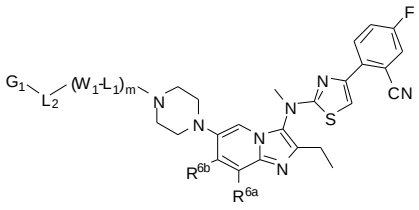
IVa,



IVb,



IVc, or



IVd

em que R^{6a}, R^{6b}, L_1, W_1, L_2, G_1 e o subscrito m são como anteriormente descrito.

[00132] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que o subscrito m é 1, e L_1 é ausente.

[00133] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que o subscrito m é 1, L_1 é $-NR^i-$, e R^i é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^i é H. Em outra modalidade particular, R^i é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00134] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que o subscrito m é 1, L_1 é $-NR^hC(=O)-$, e R^h é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^h é H. Em outra modalidade particular, R^h é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00135] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que o subscrito m é 1, e L_1 é $-C(=O)-$, ou $-SO_2-$.

[00136] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que o subscrito m é 1, e W_1 é C_{1-4} alquileno. Em uma modalidade particular, W_1 é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-C(CH_3)H-$. Em uma modalidade mais particular, W_1 é $-CH_2-$, ou $-C(CH_3)H-$.

[00137] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que o subscrito m é 0.

[00138] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é ausente.

[00139] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -O-.

[00140] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O) -, -C(=O)-C(=O)-, ou $-SO_2-$.

[00141] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -C(=O)-C(=O)NR^a-, e R^a é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^a é H. Em outra modalidade particular, R^a é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00142] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -NR^b-, e R^b é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^b é H. Em outra modalidade particular, R^b é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00143] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -C(=O)NR^c-, e R^c é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^c é H. Em outra modalidade particular, R^c é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00144] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -NR^dC(=O)- , e R^d é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^d é H. Em outra modalidade particular, R^d é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00145] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -NR^jC(=O)O-, e R^j é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^j é H. Em outra modalidade particular, R^j é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00146] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é -SO_2NR^e-, e R^e é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^e é H. Em outra modalidade particular, R^e é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00147] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que L_2 é $–NR^fSO_2$-, e R^f é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^f é H. Em outra modalidade particular, R^f é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$.

[00148] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é H, ou CN.

[00149] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, G_1 é $-CH_3$, ou $–CH_2-CH_3$.

[00150] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é C_{1-4} alquila substituída com –CN, OH, halo ou fenila. Em uma modalidade particular, G_1 é $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$, cada dos quais é substituído com –CN, OH, halo ou fenila. Em uma modalidade mais particular, G_1 é $-CF_3$, $-CH_2-Cl$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$ ou $–CH_2-Ph$.

[00151] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é C_{3-7} cicloalquila. Em uma modalidade particular, G_1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopropila, ou ciclo-hexila.

[00152] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é C_{3-7} cicloalquila substituída com $–NH_2$. Em uma modalidade particular, G_1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopropila, ou ciclo-hexila, cada dos quais é substituído com $–NH_2$.

[00153] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S. Em uma modalidade particular, G_1 é di-hidrofuranila, di-hidrotiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidropiranila, ou di-hidrotiopiranila.

[00154] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, substituído com um ou mais R^9 independentemente selecionados, e R^9 é como anteriormente definido. Em outra modalidade, G_1 é heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um a três heteroátomos

independentemente selecionados de O, N, e S, substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, G_1 é di-hidrofuranila, di-hidrotiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidropiranila, ou di-hidrotiopiranila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é como anteriormente definido.

[00155] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S. Em uma modalidade particular, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-diaza-spiro[3.3]heptano.

[00156] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, substituído com um ou mais R^9 independentemente selecionados, e R^9 é como anteriormente definido. Em outra modalidade, G_1 é heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é como anteriormente definido. Em uma modalidade particular, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanos, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é como anteriormente definido.

[00157] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que R^9 é oxo.

[00158] Em outra modalidade, um composto da invenção está de

acordo com a fórmula I-IVd, em que R^9 é R^{10}.

[00159] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

[00160] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que R^{10} é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^{10} é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, e $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-CH_3$, e $-CH_2-CH_3$.

[00161] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que R^{10} é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais grupos OH, halo, fenila independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, R^{10} é C_{1-4} alquila substituída com um a três grupos OH, halo, e fenila independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, e $-CH(CH_3)_2$, cada um dos quais é substituído com um a três grupos OH, halo, e fenila independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$, e $-CH_2$-fenila.

[00162] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que R^{10} é C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade particular, R^{10} é selecionado de $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, e $-OC(CH_3)_3$. Em uma modalidade particular, R^{10} é $-OCH_3$.

[00163] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi , e $-C(=O)C_{1-4}$ alquila. Em uma modalidade particular, R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, e $-C(=O)OCH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, e $-C(=O)CH_3$.

[00164] Em uma modalidade, um composto da invenção está de

acordo com a fórmula I-IVd, em que R^{10} é $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila, e R^g é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é $-NR^gC(=O)CH_3$, ou $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, e R^g é como anteriormente descrito. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-NR^gC(=O)CH_3$, ou $–NR^gC(=O)CH_2CH_3$, e R^g é H, $-CH_3$, ou $-CH_2CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-NHC(=O)CH_3$, ou $-NHC(=O)CH_2CH_3$.

[00165] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é oxo. Em uma outra modalidade particular, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-diaza-spiro[3.3]heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é oxo.

[00166] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-diaza-spiro[3.3]heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

[00167] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7

membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-diaza-spiro[3.3]heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é C_{1-4} alquila selecionada. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, e $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-CH_3$, e $-CH_2-CH_3$.

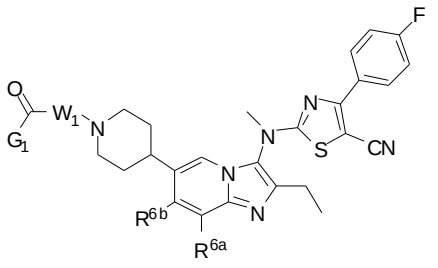
[00168] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-Diaza-spiro[3.3]heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais independentemente selecionados OH, halo, ou fenila. Em uma outra modalidade, R^{10} é C_{1-4} alquila substituída com um a três grupos OH, halo, ou fenila independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, ou $-CH(CH_3)_2$, cada um dos quais é substituído com um a três grupos OH, halo, ou fenila independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$, ou $-CH_2$-fenila.

[00169] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-diaza-spiro[3.3] heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, e $-OC(CH_3)_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-OCH_3$.

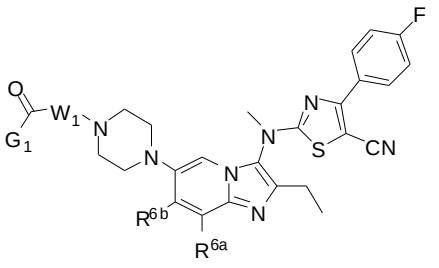
[00170] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-Diaza-spiro[3.3]heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi , e $-C(=O)C_{1-4}$ alquila. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, e $-C(=O)OCH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, e $-C(=O)CH_3$.

[00171] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-IVd, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-Diaza-spiro[3.3] heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila, e R^g é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é $-NR^gC(=O)CH_3$, ou $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, e R^g é como anteriormente descrito. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-NR^gC(=O)CH_3$, ou $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, e R^g é H, $-CH_3$, ou $-CH_2CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-NHC(=O)CH_3$, ou $-NHC(=O)CH_2CH_3$.

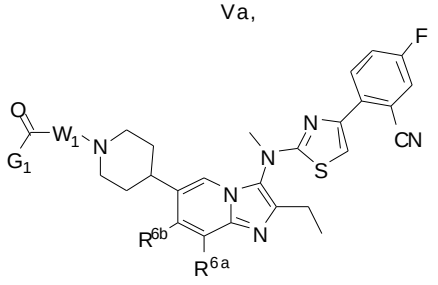
[00172] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va, Vb, Vc, ou Vd:



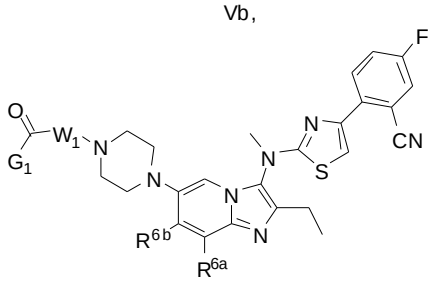
Va,



Vb,



Vc, or

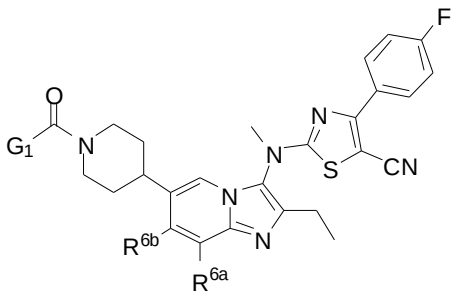


Vd

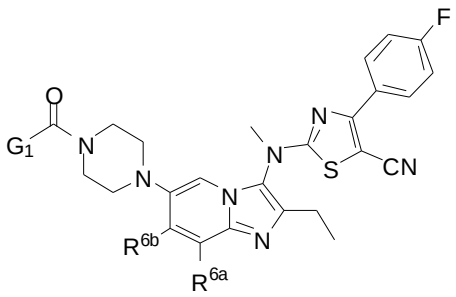
[00173] em que R^{6a}, R^{6b}, W_1, e G_1 são como acima descrito.

[00174] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-Vd, em que W_1 é C_{1-4} alquileno. Em uma modalidade particular, W_1 é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-C(CH_3)H-$. Em uma modalidade mais particular, W_1 é $-CH_2-$, ou $-C(CH_3)H-$. Em uma modalidade mais particular, W_1 é $-CH_2-$.

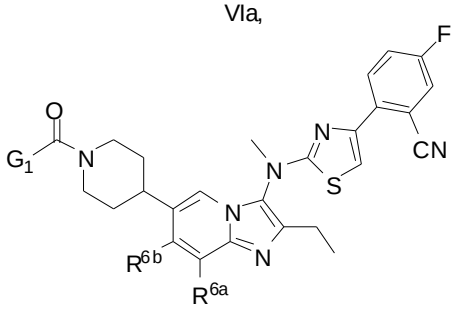
[00175] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula VIa, VIb, VIc, ou VId:



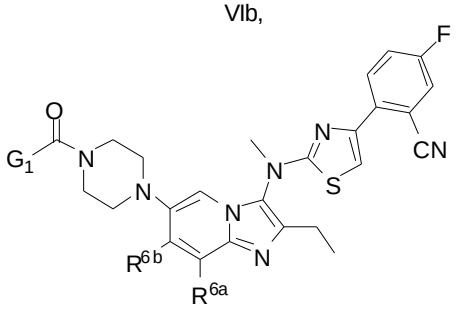
VIa,



VIb,



VIc, or



VId

[00176] em que R^{6a}, R^{6b}, e G_1 são como acima descrito.

[00177] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S. Em uma modalidade particular, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila. Em uma modalidade mais particular, G_1 é azetidinila.

[00178] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente se-

lecionados de O, N, e S, cujo heterociclo é substituído com um ou mais R^9 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cujo heterociclo é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, G_1 é axetidinila substituída com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados.

[00179] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é oxo. Em uma outra modalidade particular, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, e R^9 é oxo.

[00180] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalida-

de particular, R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN. Em uma modalidade mais particular, G_1 é axetidinila substituída com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

[00181] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é C_{1-4} alquila selecionada. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, e $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-CH_3$, e $-CH_2-CH_3$.

[00182] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais grupos OH, halo, fenila independentemente selecionados. Em uma outra modali-

dade, R^{10} é C_{1-4} alquila substituída com um a três grupos OH, halo, e fenila independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, e $-CH(CH_3)_2$, cada um dos quais é substituído com um a três grupos OH, halo, e fenila independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$, e $-CH_2$-fenila.

[00183] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, e $-OC(CH_3)_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é $-OCH_3$.

[00184] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi , e

-C(=O)C_{1-4} alquila. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de -SO_2CH_3, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OCH(CH_3)_2$, -C(=O)CH_3, -C(=O)CH_2CH_3, e -C(=O)$OCH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é selecionado de -SO_2CH_3, -C(=O)OCH_3, e -C(=O)CH_3.

[00185] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula Va-VId, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados, R^9 é R^{10}, e R^{10} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é –$NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila, e R^g é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{10} é –$NR^gC(=O)CH_3$, ou -$NR^gC(=O)CH_2CH_3$, e R^g é como anteriormente descrito. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é -$NR^gC(=O)CH_3$, ou -$NR^gC(=O)CH_2CH_3$, e R^g é H, -CH_3, ou -CH_2CH_3. Em uma modalidade mais particular, R^{10} é -NHC(=O)CH_3, ou –NHC(=O)CH_2CH_3.

[00186] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-VId, em que R^{6a} é H, -CH_3 ou halo, e R^{6b} é H. Em uma modalidade particular, R^{6a} é H, -CH_3, F, ou Cl, e R^{6b} é H. Em uma modalidade mais particular, R^{6a} é H, -CH_3, ou F, e R^{6b} é H.

[00187] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com a fórmula I-VId, em que R^{6a} é H, e R^{6b} é H, -CH_3 ou halo. Em uma modalidade particular, R^{6a} é H, e R^{6b} é H, -CH_3, F, ou Cl. Em uma modalidade mais particular, R^{6a} é H, e R^{6b} é H, -CH_3, ou F.

[00188] Em outra modalidade, R^{6a} e R^{6b} são ambos H.

[00189] Em uma modalidade, um composto da invenção de acordo com a fórmula I é selecionado de:
2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
(R)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
(S)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-8-flúor-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
2-(4-(2-etil-8-flúor-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
(S)-2-(4-(2-etil-8-flúor-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
(R)-2-(4-(2-etil-8-flúor-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
2-[(2-etil-7-flúor-6-{4-[2-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila,
2-[4-(2-etil-7-flúor-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-etanona,
2-[4-(2-etil-7-flúor-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona,
2-[4-(2-etil-7-flúor-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona,
2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
N-(1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)acetoil)pirrolidin-3-il)acetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona,
1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,
1-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)acetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)acetato de etila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)propanoato de etila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)acetonitrila,

N-(6-(4-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
Ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il) piperazin-1-il)acético,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carboxilato de 2-hidroxietila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila,
3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila,
(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona,
(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)(pirrolidin-3-il)metanona,
1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona,
(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-2-hidroxietanona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)propan-1-ona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-4-hidroxibutan-1-ona,
4-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona,

N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(4-(3-cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(4-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-ilsulfonil)acetato de metila,
Ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-ilsulfonil)acético,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-ilsulfonil)acetamida,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila,
4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-6-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etila,
1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(1-(clorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il) imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidropiridin-3-il) imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-2-amina,
4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiri-din-4-il) imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilsulfonil)propil acetato,
3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilsulfonil)propan-1-ol,
4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-5-flúor-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piri-din-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piri-din-6-il)-1-(metilsulfonil) piperidin-3-ol,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-2-amina,
N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(3-morfolinopropilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidina-1-sulfonamida,
3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propil acetato,
3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
3-(4-(2-etil-3-((5-flúor-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil)amino) tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil) amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-flúor-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(2,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N,5-dimetiltiazol-2-amina,
4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d3-metil)tiazol-2-amina,
4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d3-metil)-(d-tiazol-2)-amina,
2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxilato de metila,
1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona,
N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil) amino) tiazol-4-il)-5-fluorofenil)acetamida,
(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino) tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)acetato de etila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)acetato de etila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
(S)-1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetoil)pirrolidina-3-carbonitrila,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona,
4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-ona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N-metoxi-N-metilacetamida,
N-(cianometil)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida,
5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)acetamida,
1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)acetamida,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
3-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-2-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona,
1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)azetidin-1-il)etanona,
5-bromo-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxamida,
2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
(R)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
(S)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il) imi-

dazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-((2-etil-6-(1-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,
2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)metanol,
(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-5-il)metanol,
(2-((6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il),
(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)metanol,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroacetoil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
1-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
2-(2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(2-((6-(4-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(2-((6-(4-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il) (metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(5-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-fluorobenzonitrila,
2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanonitrila,
3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida,
N-(6-(3-aminoazetidin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
2-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)azetidin-3-ilamino)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
N-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)azetidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol,
N-(2-etil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina 1,1-dióxido,
1-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il) imidazolidin-2-ona,
2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etila,
4-(4-clorofenil)-N-metil-N-(6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)tiazol-2-amina,
2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)acetonitrila,
2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pyrimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-amina,
3-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina,
2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
N-(6-(4-((1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,
N-ciclopropil-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,
5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona,
(R)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,

(S)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)propano-1,2-diona,
5-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,
(1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,
(S)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-2-oxoacetamida,
1-benzil-4-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,
3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-6-il) oxazolidin-2-ona,
2-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-l-[1,2]tiazinano-1,1-dióxido,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-N-(tiophen-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxamida,
4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperidin-4-ol,

2-(4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperazin-1-il)etanol,
4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-tiomorfolina-1,1-dióxido,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila,
1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)propan-1-ona,
N-(2-etil-6-(piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butila,
N-(6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-4,5-di-hidro-oxazol-5-il)metanol,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il) (metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenol,
4-(3-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila,
N-(6-(4-((1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

ciclopropil(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etila,
[6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina,
4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila,
4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-di-hidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila,
N-(6-(1-(ciclo-hexilmetil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(5-metil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(4-metil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
Ácido 2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-4,5-di-hidro-oxazole-4-carboxílico,
(2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-di-hidro-oxazol-4-il)metanol, e
4-(4-clorofenil)-N-(6-(4,5-di-hidro-oxazol-2-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina.

[00190] Em uma modalidade, um composto da invenção de acordo com a fórmula I é 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) pi-

perazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila.

[00191] Em outra modalidade, um composto da invenção de acordo com a fórmula I não é 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila.

[00192] Em uma modalidade um composto da invenção não é uma variante isotópica.

[00193] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui está presente como a base livre.

[00194] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui é um sal farmaceuticamente aceitável.

[00195] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui é um solvato do composto.

[00196] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui é um solvato de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto.

[00197] Embora compostos específicos para cada modalidade tenha sido de modo geral listado separadamente acima, um composto da invenção inclui aquele no qual diversas ou qualquer modalidade na fórmula acima, bem como outras fórmulas apresentadas aqui, são selecionadas de um ou mais membros particulares ou grupos respectivamente designados, para cada variável. Portanto, esta invenção destina-se a incluir tais modalidades em seu escopo.

[00198] Embora compostos específicos para cada modalidade tenha sido de modo geral listado separadamente acima, um composto da invenção pode ser aquele para o qual uma ou mais (por exemplo,

grupos R) são selecionada de uma ou mais modalidades de acordo com qualquer uma das fórmulas listadas acima. Portanto, a presente invenção destina-se a incluir todas as combinações de variáveis de qualquer uma das modalidades descritas em seu escopo.

[00199] Alternativamente, a exclusão de uma ou mais variáveis específicas de um grupo ou modalidade, ou combinações dos mesmos é também contemplada pela presente invenção.

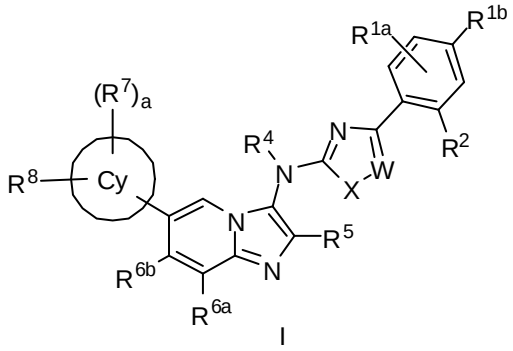
[00200] Em certos aspectos, a presente invenção fornece profármacos e derivados dos compostos de acordo com as fórmulas acima. Profármacos são derivados dos compostos da invenção, que têm grupos metabolicamente cliváveis e transformam por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção, que são farmaceuticamente ativos, in vivo. Tais exemplos incluem, porém não estão limitados a derivados de colina éster e similares, N-alquilmorfolina ésteres e similares.

[00201] Outros derivados dos compostos desta invenção têm atividade tanto em suas formas de ácido quanto erivado de ácido, porém a forma sensível de ácido frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido, liberação retartada no organismo mamífero (Bundgard, H, 1985). Profármacos incluem derivados de ácido bem conhecidos por clínicos na técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação do ácido origem com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reação do composto de ácido origem com uma amida substituída ou não substituída ou anidridos de ácido, ou anidridos mistos. Anidridos, amidas e ésteres alifáticos simples ou aromáticos derivados de grupos acídicos suspensas nos compostos desta invenção são profármacos preferidos. Em alguns casos é desejável preparer profármaco tipo éster tais como (aciloxi)alquil ésteres ou ((alcoxicarbonil)óxi)alquilésteres. Particularmente úteis são o C1 a C8 alquila, C2-C8 alquenila, arila, C7-C12 arila substituída, e C7-C12

arilalquil ésteres dos compostos da invenção.

CLÁUSULAS

1) Um composto de acordo com a fórmula I:



I

em que

R^{1a} é H, halo ou C_{1-4} alquila;

R^{1b} é:

- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais halos independentemente selecionados), oU
- C_{1-4} alcóxi (cujo alcóxi é opcionalmente substituído com um ou mais halos independentemente selecionados);

X é –S-, -O-, –N=CH-, –CH=N- ou –CH=CH-;

W é N, ou CR^3

quando W é N, R^2 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados)
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-NHC(=O)CH_3$, ou

quando W é CR^3, um de R^2 ou R^3 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados)
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-NHC(=O)CH_3$,

e o outro é H, ou C_{1-4} alquila;

R^4 é C_{1-4} alquila;

R^5 é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um ou mais CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$ independentemente selecionados;

um de R^{6a} ou R^{6b} é selecionado de H, $-CH_3$, e halo, e o outro é H;

Cy é:

- C_{4-10} cicloalquila,
- heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, ou
- heterocicloalquenila de 4 a 7 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S;

cada R^7 é independentemente selecionados de:

- OH,
- oxo,
- halo, e
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída

com um ou mais OH, ou C_{1-4} alcóxi independentemente selecionados);

o subscrito a é 0, 1 ou 2;

R^8 é $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

em que

L_1 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)-$, ou $-SO_2-$;

W_1 é C_{1-4} alquileno;

o subscrito m é 0, ou 1;

L_2 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O) -, -C(=O)-C(=O)-, $-C(=O)-C(=O)NR^a-$, $-NR^b-$, $-C(=O)NR^c-$, $-NR^dC(=O)-$, $-NR^jC(=O)O-$,

$-SO_2-$, $-SO_2NR^e-$ ou $–NR^fSO_2-$;

- G_1 é

o H,

o -CN,

o C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais–CN, OH, halo ou fenila independentemente selecionados),

o C_{3-7} cicloalquila (cuja cicloalquila é opcionalmente substituída com $–NH_2$),

o heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquenila é opcionalmente substituída com um ou mais R^9 independentemente selecionados),

o heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais R^9 independentemente selecionados), ou

o heteroarila de 5 a 6 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja he-

teroarila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^{10} independentemente selecionados),

cada R^9 é oxo, ou R^{10};

cada R^{10} é:

- -OH,
- halo,
- -CN,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, halo, ou fenila independentemente selecionados),
- C_{1-4} alcóxi ,
- C_{3-7} cicloalquila,
- fenila,
- $-SO_2CH_3$,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi ,

$-C(=O)C_{1-4}$ alquila, ou

$-NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila; e

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, e R^j é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, ou um sal farmaceuticamente aceitáel de um solvato do mesmo; ou um metabólito biologicamente ativo dos mesmos.

2) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que R^{1a} é F, Cl, $-CH_3$ ou $–C_2H_5$.

3) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que R^{1a} é H.

4) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 3, em que R^{1b} é F, Cl, $-CH_3$, $–C_2H_5$, $-CF_3$, $-OCH_3$, ou $-OCF_3$.

5) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 3, em que R^{1b} é F.

6) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, em que X é –S- ou -O-.

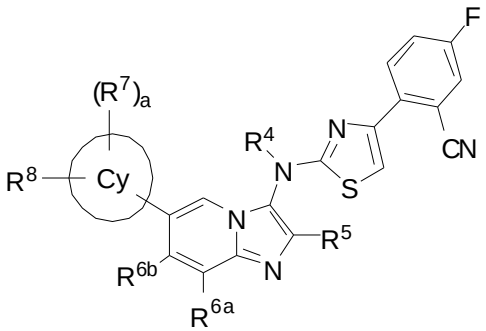
7) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, em que X é –S-.

8) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, em que W é N.

9) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, em que W é CR^3.

10) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 9, em que R^3 é H, CN, F, ou Cl.

11) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto está de acordo com a fórmula II:

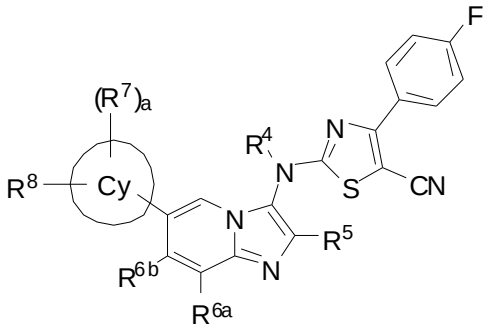


II

em que R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^7, R^8 e o subscrito a são de acordo com a cláusula 1.

12) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto está de acordo com a fórmula III:



III

em que R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^7, R^8 e o subscrito a são de acordo com a cláusula 1.

13) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 12, em que R^4 é $-CH_3$, ou $-C_2H_5$.

14) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 12, em que R^4 é $-CH_3$.

15) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 14, em que R^5 é C_{1-4} alquila.

16) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 14, em que R^5 é $-CH_3$, ou $–C_2H_5$.

17) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 14, em que R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$.

18) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 17, em que R^5 é $-CH_3$, $–C_2H_5$ ou $–C_3H_7$ substituído com um CN, OH, halo, ou $-C(=O)NH_2$.

19) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 17, em que R^5 é $–CH_2$-CH_2-CN, $–CH_2$-CH_2-OH, $–CH_2$-CF_3, ou $–CH_2$-CH_2-C(=O)NH_2.

20) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 19, em que Cy é C_{4-10} cicloalquila.

21) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 20, em que Cy é ciclobutila, ciclopentil ou ciclo-hexila.

22) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 19, em que Cy é heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

23) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 22, em que Cy é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila.

24) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 19, em que Cy é heterocicloalquenila de 4 a 7 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

25) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 24, em que Cy é di-hidrofuranila, di-hidrotiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidropiranila, tetra-hidropiridinila, ou di-hidrotiopiranila.

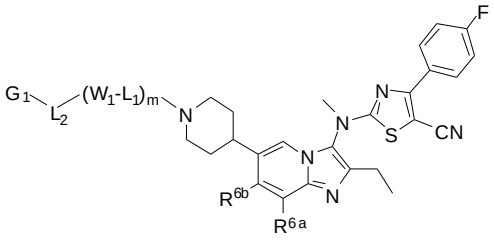
26) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 25, em que o subscrito a é 1 ou 2, e R^7 é OH, oxo, F, Cl, ou $–CH_3$.

27) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

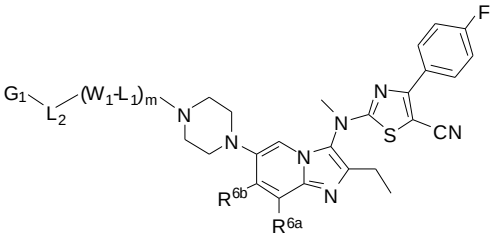
mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 25, em que o subscrito a é 0.

28) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 27, em que R^8 é $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$.

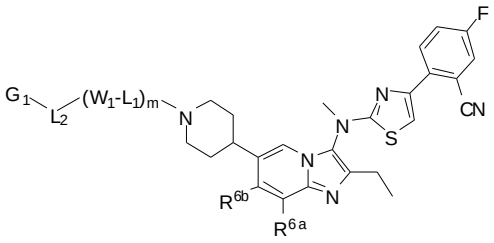
29) Um composto de acordo com a fórmula I, II, ou III, em que o composto está de acordo com a fórmula IVa, IVb, IVc ou IVd:



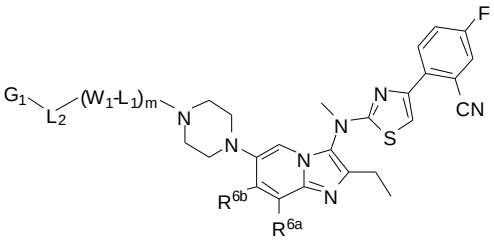
IVa,



IVb,



IVc, or



IVd

em que R^{6a}, R^{6b}, L_1, W_1, L_2, G_1 e o subscrito m são de acordo com a cláusula 1.

30) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 28, ou 29, em que o subscrito m é 1, L_1 é ausente.

31) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 28, ou 29, em que o subscrito m é 1, L_1 é -C(=O)-, ou $-SO_2-$.

32) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 31, em que o subscrito m é 1, e W_1 é C_{1-4} alquileno.

33) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 32, em que o subscrito m é 1, L_1 é

como acima definido e W_1 é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-C(CH_3)H-$.

34) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 28, ou 29, em que o subscrito m é 0.

35) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é ausente.

36) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é -O-.

37) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é –C(=O)-.

38) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é –C(=O)O- ou -OC(=O)-.

39) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é $-C(=O)-C(=O)NR^a-$.

40) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 39, em que R^a é H.

41) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é $-NR^b-$.

42) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 41, em que R^b é H.

43) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é $-C(=O)NR^c-$.

44) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 41, em que R^c é H, -CH_3, ou –CH_2-CH_3.

45) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é -$NR^dC(=O)$-.

46) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 45, em que R^d é H, -CH_3, ou –CH_2-CH_3.

47) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é -SO_2-.

48) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é -SO_2NR^e-.

49) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 48, em que R^e é H, -CH_3, ou –CH_2-CH_3.

50) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 34, em que L_2 é –NR^fSO_2-.

51) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 50, em que R^f é H, -CH_3, ou –CH_2-CH_3.

52) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é H, ou CN.

53) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é C_{1-4} alquila.

54) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 53, em que G_1 é $-CH_3$, ou $–CH_2-CH_3$.

55) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é C_{1-4} alquila substituída com –CN, OH, halo ou fenila.

56) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 55, em que G_1 é $-CF_3$, $-CH_2-Cl$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$ ou $–CH_2-Ph$.

57) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é C_{3-7} cicloalquila.

58) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 57, em que G_1 é ciclopropila, ciclo-butila, ciclopropila, ou ciclo-hexila.

59) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é C_{3-7} cicloalquila substituída com $–NH_2$.

60) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 59, em que G_1 é ciclopropila, ciclo-butila, ciclopropila, ou ciclo-hexil, cada dos quais é substituído com $–NH_2$.

61) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

62) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 61, em que G_1 é di-hidrofuranila, di-hidrotiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidropiranila, ou di-hidrotiopiranila.

63) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

64) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 63, em que G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-Diaza-spiro[3.3]heptano.

65) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados.

66) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 65, em que G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, ou 2,6-Diaza-spiro[3.3]heptano, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados.

67) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que R^9 é oxo.

68) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

69) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2$-fenila.

70) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, e $-OC(CH_3)_3$.

71) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, e $-C(=O)CH_3$.

72) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 65 ou 66, em que cada R^9 é R^{10} e R^{10} é $–NR^gC(=O)CH_3$, ou $–NR^gC(=O)CH_2CH_3$.

73) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 72, em que cada R^g é H, $-CH_3$, ou $-CH_2CH_3$.

74) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é heteroarila de 5 a 6 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

75) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 74, em que G_1 é furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, piridila, pirazinila, ou pirimidila.

76) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 28 a 51, em que G_1 é heteroarila de 5 a 6 membros contendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, substituído com um ou dois R^{10} independentemente selecionados.

77) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 76, em que G_1 é furanila, tienila, pirolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, piridila, pirazinila, ou pirimidila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^{10} independentemente selecionados.

78) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 77, em que R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

79) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 77, em que R^{10} é selecionado de -CH_3, -CH_2-CH_3, -CF_3, -CH_2-CH_2-OH, e -CH_2-fenila.

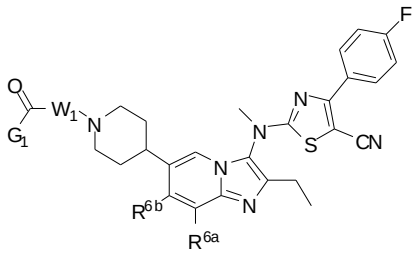
80) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 77, em que R^{10} é selecionado de -OCH_3, -OCH_2-CH_3, e -$OC(CH_3)_3$.

81) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 77, em que R^{10} é selecionado de -SO_2CH_3, -C(=O)OCH_3, e -C(=O)CH_3.

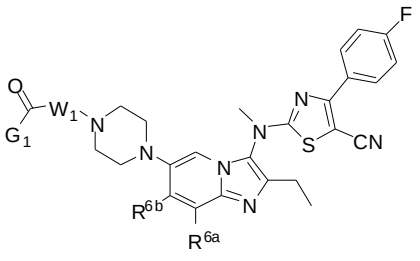
82) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 77, em que cada R^{10} é –$NR^gC(=O)CH_3$, ou –$NR^gC(=O)CH_2CH_3$.

83) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 82, em que cada R^g é H, -CH_3, ou -CH_2CH_3.

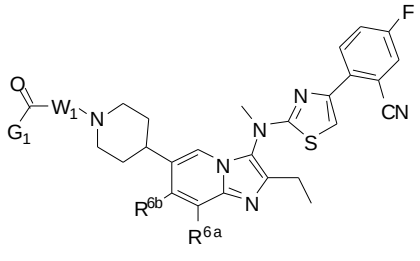
84) Um composto de acordo com a cláusula 1, em que o composto está de acordo com a fórmula Va, Vb, Vc, ou Vd:



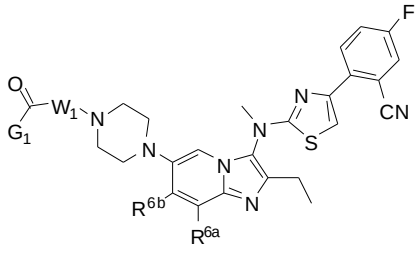
Va,



Vb,



Vc, or



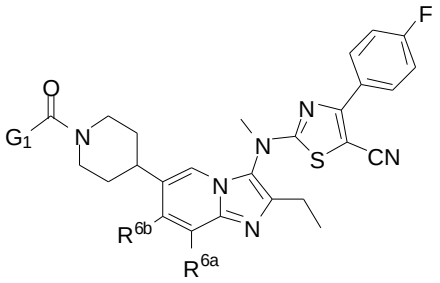
Vd

em que R^{6a}, R^{6b}, W_1, e G_1 são de acordo com a cláusula 1.

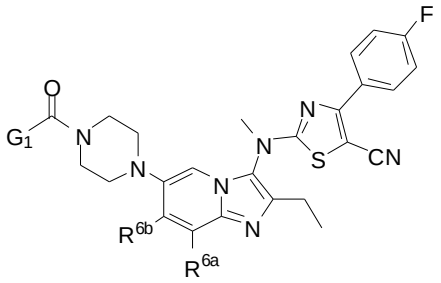
85) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 84, em que W_1 é C_{1-4} alquileno.

86) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 85, em que W_1 é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-C(CH_3)H-$.

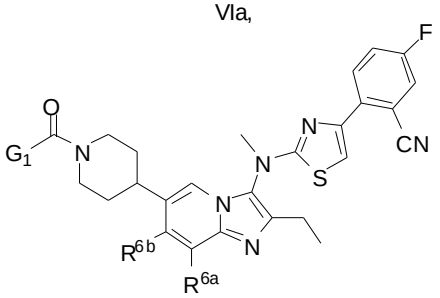
87) Um composto de acordo com a cláusula 1, em que o composto está de acordo com a fórmula VIa, VIb, VIc, ou VId:



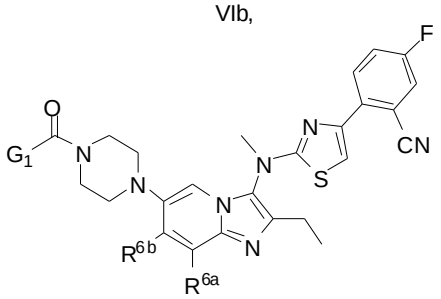
VIa,



VIb,



VIc, or



VId

em que R^{6a}, R^{6b}, e G_1 são de acordo com a cláusula 1.

88) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 84 a 87, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

89) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 88, em que G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila.

90) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 84 a 87, em que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 membros contendo um ou mais hete-

roátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cuja heterocicloalquila é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados.

91) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90, em que G_1 é oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, cada um dos quais é substituído com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados.

92) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que R^9 é oxo.

93) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

94) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$, e $-CH_2$-fenila.

95) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, e $-OC(CH_3)_3$.

96) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, e $-C(=O)CH_3$.

97) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que R^9 é R^{10} e R^{10} é $–NR^gC(=O)CH_3$, ou $–NR^gC(=O)CH_2CH_3$.

98) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 90 ou 91, em que cada R^g é H, $-CH_3$, ou $-CH_2CH_3$.

99) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 98, em que

R^{6a} é H, -CH_3 ou F, e R^{6b} é H.

100) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 98, em que R^{6a} é CH_3, e R^{6b} é H.

101) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 98, em que R^{6a} é H, e R^{6b} é H, -CH_3 ou F.

102) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 98, em que R^{6a} e R^{6b} são H.

103) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é selecionado dos compostos de tabela III.

104) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila.

105) Uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 104.

106) Uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 105, compreendendo um outro agente terapêutico.

107) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 104, ou uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 105 ou 106, para uso na medicina.

108) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 104, ou uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 105 ou 106, para

uso no tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

109) Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 104, ou uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 105 ou 106, para uso no tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

110) O uso de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou a composição farmacêutica de acordo com a cláusula 108 ou 109, em que o referido composto ou composição farmacêutica é administrado em combinação com um outro agente terapêutico.

111) Um método para o tratamento, ou prevenção de doenças ou condições selecionadas de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal, compreendendo administrar uma quantidade de composto de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 104, ou a composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das cláusulas 105 ou 106, suficiente para realizar o referido tratamento, ou prevenção.

112) Um método para o tratamento, ou prevenção de doenças ou condições selecionadas de fibrose pulmonar idiopática, compreendendo administrar uma quantidade de composto de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 104, ou a composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das cláusulas 105 ou 106, suficiente para realizar o referido tratamento, ou prevenção.

113) O método de acordo com a cláusula 111 ou 112, em que o composto, ou a composição farmacêutica, é administrado em

combinação com um outro agente terapêutico.

114) A composição farmacêutica de acordo com a cláusula 106, ou o uso de acordo com a cláusula 110, ou o método de acordo com a cláusula 113, em que o outro agente terapêutico é para o tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

115) A composição farmacêutica de acordo com a cláusula 106, ou o uso de acordo com a cláusula 110, ou o método de acordo com a cláusula 113, em que o outro agente terapêutico é para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00202] Quando empregado como um produto farmacêutico, um composto da invenção é tipicamente administrado na forma de uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e comprise pelo menos one active compound da invenção de acordo com a fórmula I. Geralmente, um composto da invenção é administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz. A quantidade de composto da invenção de fato administrada tipicamente será determinada por um técnico, à luz das circunstâncias, incluindo a condição a ser tratada, a rotina escolhida de administração, o composto atual da invenção administrado, a idade, peso, e resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente, e similares.

[00203] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por uma variedade de rotinas incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intra-articular, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependendo da rotina pretendida de liberação, um composto da invenção é preferivelmente formulado como composições injetáveis

ou orais ou como pomadas, como loções ou emplastros, todos para administração transdérmica.

[00204] As composições para administração oral podem adotar a forma de soluções ou suspensões líquidas volumosas, ou pós volumosos. Mais comumente, entretanto, as composições são apresentadas em formas de dosage unitária para facilitar a dosagem exata. O termo 'formas de dosagem unitária' refere-se unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente, veículo ou portador farmacêutico adequado. Formas típicas de dosagem unitária incluem ampolas ou seringas pré-carregadas, pré-medidas das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou similares no caso de composições sólidas. Em tais composições, o composto da invenção de acordo com a fórmula I é geralmente um componente menor (de cerca de 0,1 a cerca de 50% por peso ou preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 40% por peso) com o restante sendo vários veículos ou portadores e auxiliares de processamento úteis para a formação da forma de dosagem desejada.

[00205] Formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e dispersão, corantes, aromatizantes e similares. Formas sólidas incluem, por exemplo, qualquer um dos seguintes ingredientes, ou composto da invenção de uma natureza similar: um aglutinante tal como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente de desintegração tal como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato e magnésio; um deslizante tal como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante tal como sacarose ou sacarina;

ou um agente aromatizante tal como aromatizante de hortelã ou laranja.

[00206] Composições injetáveis são tipicamente com base em salina estéril injetável ou salina tamponada por fosfato ou outros veículos injetáveis conhecidos na técnica. Como anteriormente, o composto ativo da invenção de acordo com a fórmula I em tais composições é tipicamente um componente menor, frequentemente sendo de cerca de 0,05 a 10% por peso com o restante sendo o veículo injetável e similares.

[00207] Composições transdérmicas são tipicamente formuladas como um unguento tópico ou creme contendo o ingrediente(s) ativo geralmente em uma quantidade variando de cerca de 0,01 a cerca de 20% por peso, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 20% por peso, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 10% por peso, e more preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 15% por peso. Quando formulados como um unguento, os ingredientes ativos tipicamente serão combinados com uma base de unguento miscível em água ou parafínico. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com, por exemplo, uma base de creme óleo-em-água. Tais formulações transdérmicas são bem conhecidas na técnica e geralmente incluem ingredientes adicionais para realçar a penetração dérmica de estabilidade dos ingredientes ativos ou da formulação. Todas as tais formulações transdérmicas e ingredientes são incluídos no escopo desta invenção.

[00208] Um composto da invenção pode também ser administrado por um dispositivo transdérmico. Consequentemente, administração transdérmica pode ser realizada usando um emplastro do tipo reservatório ou do tipo de membrana porosa, ou de uma variedade de matriz sólida.

[00209] Os componentes acima descritos para composições oral-

mente administráveis, injetáveis ou topicamente administráveis são meramente representativos. Outros materiais bem como técnicas de processamento e similares são mencionados na parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que é incorporado aqui por referência.

[00210] Um composto da invenção pode também ser administrado em formas de liberação prolongada ou de sistemas de liberação de fármaco prolongada. Uma descrição de materiais de liberação prolongada representativos pode ser encontrada em Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00211] Os seguintes exemplos de formulação ilustram as composições farmacêuticas representativas que podem ser preparadas de acodo com esta invenção. A presente invenção, entretanto, não está limitada às seguintes composições farmacêuticas.

Formulação 1 - Comprimidos

[00212] Um composto da invenção de acordo com a fórmula I pode ser misturado como um pó seco com um aglutinante de gelatina seco em uma relação de peso aproximada de 1:2. Uma quantidade menor de estearato de magnésio pode ser adicionada como um lubrificante. A mistura pode ser formada em comprimidos de 240 a 270 mg (80 a 90 mg de composto ativo da invenção de acordo com a fórmula I por comprimido) em uma prensa de comprimidos.

Formulação 2 - Cápsulas

[00213] Um composto da invenção de acordo com a fórmula I pode ser misturado como um pó seco com um diluente de amido em uma relação de peso aproximado de 1:1. A mistura pode ser carregada em cápsulas de 250 mg (125 mg de composto ativo da invenção de acordo com a fórmula I por cápsula).

Formulação 3 - Líquido

[00214] Um composto da invenção de acordo com a fórmula I (125 mg), pode ser misturado com sacarose (1,75 g) e goma xantana (4 mg) e a mistura resultante pode ser misturada, passada através de uma peneira US de malha n° 10, e em seguida mistura da com uma solução anteriormente feita de celulose microcritalina e carboximetil celulose de sódio (11:89, 50 mg) em água. Benzoato de sódio (10 mg), aromatizante, e cor podem ser diluídos com água e adicionados com agitação. Água suficiente pode em seguida ser adicionada com agitação. Mais água suficiente pode ser em seguida adicionada para produzir um volume total de 5 mL.

Formulação 4 - Comprimidos

[00215] Um composto da invenção de acordo com a fórmula I pode ser misturado como um pó seco com um aglutinante de gelatina seca em uma relação de peso aproximado de 1:2. Uma mistura menor de estearato de magnésio pode ser adicionada como um lubrificante. A mistura pode ser formada em cápsulas de 450 a 900 mg (150 a 300 mg de composto ativo da invenção de acordo com a fórmula I) em uma prensa de comprimido.

Formulação 5 - Injeção

[00216] Um composto da invenção de acordo com a fórmula I pode ser dissolvido ou duspenso em um meio aquoso injetável estéril tamponado para uma concentração de aproximadamente 5 mg/mL.

Formulação 6 - Tópica

[00217] Álcool estearílico (250 g) e um vasilina branco (250 g) podem ser fundidos em cerca de 75ºC e em seguida uma mistura de um composto da invenção de acordo com a fórmula I (50 g) metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), sulfato de laurila de sódio (10 g), e propileno glicol (120 g) dissolvida em água (cerca de 370 g) pode ser adicionada e a mistura resultante pode ser agitada até ela se solidifique.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[00218] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na medicina. Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[00219] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[00220] Em uma modalidade, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, e outro agente terapêutico. Em uma modalidade particular, o outro agente terapêutico é um agente de tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

[00221] Em um método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero sofrendo com doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças

inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais composições farmacêuticas descritas aqui para o tratamento ou profilaxia da referida condição.

[00222] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças fibróticas. Em uma modalidade particular, a doença fibrótica é selecionada de fibrose pulmonar idiopática (IPF), fibrose cística, outras doenças pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologies incluindo fibrose induzida por fármaco iatrogênico, fibrose induzida ocupacional e/ou ambiental, doenças granulomatosas (sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade), doença vascular de colágeno, proteinose alveolar, granulomatose de célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, doenças hereditárias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerose tuberosa, neurofibromatose, distúrbios de armazenagem metabólica, doença pulmonar intersticial familiar), fibrose induzida por radiação, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), escleroderma, fibrose pulmonar induzida por bleomicina, asma crônica, silicose, fibrose pulmonar induzida por asbetose, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), fibrose renal, fibrose de túbulo-intersticial, nefrite glomerular, esclerose glomerular segmental focal, nefropatia de IgA, hipertensão, *Alport*, fibrose intestinal, fibrose hepática, cirrose, fibrose hepática induzida por álcool, fibrose hepática induzida tóxico/fármaco, hemocromatose, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), lesão do duto biliar, cirrose biliar primária, fibrose hepática induzida por infecção, fibrose hepática induzida viral, e hepatite autoimune, cicatrização da córnea, cicatrização hipertrófica, doença de Dupuytren, queloides, fi-

brose cutânea, escleroderma cutânea, esclerose sistêmica, fibrose/lesão da medula espinhal, mielofibrose, restenose vascular, aterosclerose, arteriosclerose, granulomatose de Wegener, doença de Peyronie, ou linfocítica crônica. Mais particularmente, as doenças fibróticas é fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[00223] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças fibróticas. Em uma modalidade particular, a doença fibrótica é selecionada de fibrose pulmonar idiopática (IPF), fibrose cística, outras doenças pulmonares parenquimais difusas de etiologias diferentes incluindo fibrose induzida por fármaco iatrogênico, fibrose induzida ocupacional e/ou ambiental, doenças granulomatosas (sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade), doença vascular de colágeno, proteinose alveolar, granulomatose de célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, doenças hereditárias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerose tuberosa, neurofibromatose, distúrbios de armazenagem metabólica, doença pulmonar intersticial familiar), fibrose induzida por radiação, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), escleroderma, fibrose pulmonar induzida por bleomicina, asma crônica, silicose, fibrose pulmonar induzida por asbetose, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), fibrose renal, fibrose de túbulo-intersticial, nefrite glomerular, esclerose glomerular segmental focal, nefropatia de IgA, hipertensão, Alport, fibrose intestinal, fibrose hepática, cirrose, fibrose hepática induzida por álcool, fibrose hepática induzida tóxico/fármaco, hemocromatose, esteatohepatite não alcoólica (NASH), lesão do duto biliar, cirrose biliar primária, fibrose hepática induzida por infecção, fibrose hepática induzida viral, e hepatite autoimune, cicatrização da córnea, cicatrização hipertrófica, doença de Dupuytren, queloides, fibrose cutânea, escleroder-

ma cutânea, esclerose sistêmica, fibrose/lesão da medula espinhal, mielofibrose, restenose vascular, aterosclerose, arteriosclerose, granulomatose de Wegener, doença de Peyronie, ou linfocítica crônica. Mais particularmente, a doença fibrótica é fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[00224] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças fibróticas, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença fibrótica é selecionada de fibrose pulmonar idiopática (IPF), fibrose cística, outras doenças pulmonares parenquimais difusas de etiologias diferentes incluindo fibrose induzida por fármaco iatrogênico, fibrose induzida ocupacional e/ou ambiental, doenças granulomatosas (sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade), doença vascular de colágeno, proteinose alveolar, granulomatose de célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, doenças hereditárias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerose tuberosa, neurofibromatose, distúrbios de armazenagem metabólica, doença pulmonar intersticial familiar), fibrose induzida por radiação, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), escleroderma, fibrose pulmonar induzida por bleomicina, asma crônica, silicose, fibrose pulmonar induzida por asbetose, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), fibrose renal, fibrose de túbulo-intersticial, nefrite glomerular, esclerose glomerular segmental focal, nefropatia de IgA, hipertensão, Alport, fibrose intestinal, fibrose hepática, cirrose, fibrose hepática induzida por álcool, fibrose hepática induzida tóxico/fármaco, hemocromatose, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), lesão do duto biliar, cirrose biliar primária, fibrose hepática induzida por infecção, fibrose hepática induzida viral, e hepatite autoimune, cicatrização da córnea, cicatrização hipertrófica, doença de Du-

puytren, queloides, fibrose cutânea, escleroderma cutânea, esclerose sistêmica, fibrose/lesão da medula espinhal, mielofibrose, restenose vascular, aterosclerose, arteriosclerose, granulomatose de Wegener, doença de Peyronie, ou linfocítica crônica. Mais particularmente, a doença fibrótica é fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[00225] Um regime particular do presente método compreende a administração a um indivíduo sofrendo de uma doença fibrótica de uma quantidade eficaz de um composto da invenção de acordo com a fórmula I durante um período de tempo suficiente para reduzir o nível de fibrose no indivíduo, e preferivelmente terminar os processos responsáveis quanto à referida fibrose. Uma modalidade especial do método compreende administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção de acordo com a fórmula I a um paciente objeto sofrendo de desenvolvimento de fibrose pulmonar idiopática, durante um período de tempo suficiente para reduzir ou impedir fibrose pulmonar idiopática do referido paciente, e preferivelmente terminar, os processos responsáveis quanto à referida fibrose pulmonar idiopática.

[00226] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças proliferativas. Em uma modalidade particular, a doença proliferativa é selecionada de câncer, leucemia, mieloma múltiplo e psoríase.

[00227] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças proliferativas. Em uma modalidade particular, a doença proliferativa é selecionada de câncer, leucemia, mieloma múltiplo e psoríase.

[00228] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero

afligido com doenças proliferativas, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença proliferativa é selecionada de câncer, leucemia, mieloma múltiplo e psoríase.

[00229] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças inflamatórias. Em uma modalidade particular, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide, osteoartrite, doença da por meio de aérea alérgica (por exemplo, asma), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças do intestino inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa). Mais particularmente, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide, e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[00230] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças inflamatórias. Em uma modalidade particular, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide, osteoartrite, doença da por meio de aérea alérgica (por exemplo, asma), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças do intestino inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa). Mais particularmente, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide, e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[00231] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças inflamatórias, cujos métodos compreendem a

administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide, osteoartrite, doença da por meio de aérea alérgica (por exemplo, asma), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças do intestino inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa). Mais particularmente a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide, e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[00232] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças autoimunes. Em uma modalidade particular, a doença autoimune é selecionada de COPD, asma (por exemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por poeira, asma infantil) asma particularmente crônica ou inveterada (por exemplo, asma tardia e hipersensibilidade da por meio de aérea), bronquite, incluindo asma brônquica, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), lúpus eritematoso cutâneo, nefrite lúpica, dermatomiosite, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, psoríase, doença do olho seco, diabetes melito tipo l e complicações associadas com ela, eczema atópico (dermatite atópica), tiroidite (tiroidite autoimune e de Hashimoto), dermatite de contato e também dermatite eczematosa, doença inflamatória do intestino (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), aterosclerose e escleroso lateral amiotrófica. Particularmente, a doença autoimune é selecionada de COPD, asma, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito do tipo l e doença inflamatória do intestino.

[00233] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento

para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças autoimunes. Em uma modalidade particular, a doença autoimune é selecionada de COPD, asma (por exemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por poeira, asma infantil) asma particularmente crônica ou inveterada (por exemplo asma tardia e hipersensibilidade da por meio de aérea), bronquite, incluindo asma brônquica, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), lúpus eritematoso cutâneo, nefrite lúpica, dermatomiosite, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, psoríase, doença do olho seco, diabetes melito tipo l e complicações associadas com ela, eczema atópico (dermatite atópica), tiroidite (tiroidite autoimune e de Hashimoto), dermatite de contato e também dermatite eczematosa, doença inflamatória do intestino (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), aterosclerose e escleroso lateral amiotrófica. Particularmente, a doença autoimune é selecionada de COPD, asma, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito do tipo l e doença inflamatória do intestino.

[00234] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças autoimunes, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença autoimune é selecionada de COPD, asma (por exemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por poeira, asma infantil) asma particularmente crônica ou inveterada (por exemplo asma tardia e hipersensibilidade da por meio de aérea), bronquite, incluindo asma brônquica, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), lúpus eritematoso cutâneo, nefrite lúpica, dermatomiosite, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, psoríase, doença do olho seco, diabetes melito tipo l e complicações associadas com ela, eczema atópico (dermatite atópica), tiroidite (tiroidite autoimune e de Hashimoto), dermatite de conta-

to e também dermatite eczematosa, doença inflamatória do intestino (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), aterosclerose e escleroso lateral amiotrófica. Particularmente, a doença autoimune é selecionada de COPD, asma, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito do tipo l e doença inflamatória do intestino.

[00235] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças respiratórias. Em uma modalidade particular, a doença respiratória é selecionada de asma, síndrome da angústia respiratória adulta e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma severa aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventitalação isocápnico, asma de início infantil, asma de início na idade adulta, asma variante de tosse, asma ocupacional, asma resistente a estereoide, asma sazonal, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene, doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo chronic bronquite ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial e/ou inflamação da por meio de aérea e fibrose cística, e hipoxia.

[00236] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças respiratórias. Em uma modalidade particular, a doença respiratória é selecionada de asma, síndrome da angústia respiratória adulta e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma severa aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventitalação isocápnico, asma de início infantil, asma de início na idade adulta, asma variante de tosse, asma ocupacional, asma resistente a estereoide,

asma sazonal, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene, doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo chronic bronquite ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial e/ou inflamação da por meio de aérea e fibrose cística, e hipoxia.

[00237] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças respiratórias, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença respiratória é selecionada de asma, síndrome da angústia respiratória adulta e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma severa aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventitalação isocápnico, asma de início infantil, asma de início na idade adulta, asma variante de tosse, asma ocupacional, asma resistente a estereoide, asma sazonal, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene, doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo chronic bronquite ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial e/ou inflamação da por meio de aérea e fibrose cística, e hipoxia.

[00238] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças cardiovasculares. Em uma modalidade particular, a doença cardiovascular é selecionada de arritmia (atrial ou ventricular ou ambas), aterosclerose e suas sequelas, angina, distúrbios do ritmo cardíaco, isquemia miocardial, infarto do miocárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, acidente vascular cerebral, arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, um órgão, ou um tecido, lesão de reperfusão

seguindo isquemia do cérebro, coração, rim ou outro órgão ou tecido, choque endotóxico, cirúrgico ou traumático, hipertensão, doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea anormal, choque, vasoconstrição (incluindo aquela associada com enxaquecas), anormalidade vascular, inflamação, insuficiência limitada a um único órgão ou tecido.

[00239] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças cardiovasculares. Em uma modalidade particular, a doença cardiovascular é selecionada de arritmia (atrial ou ventricular ou ambas), aterosclerose e suas sequelas, angina, distúrbios do ritmo cardíaco, isquemia miocardial, infarto do miocárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, acidente vascular cerebral, arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, um órgão, ou um tecido, lesão de reperfusão seguindo isquemia do cérebro, coração, rim ou outro órgão ou tecido, choque endotóxico, cirúrgico ou traumático, hipertensão, doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea anormal, choque, vasoconstrição (incluindo aquela associada com enxaquecas), anormalidade vascular, inflamação, insuficiência limitada a um único órgão ou tecido.

[00240] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças cardiovasculares, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença cardiovascular é selecionada de arritmia (atrial ou ventricular ou ambas), aterosclerose e suas sequelas, angina, distúrbios do ritmo cardíaco, isquemia miocardial, infarto do mio-

cárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, acidente vascular cerebral, arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, um órgão, ou um tecido, lesão de reperfusão seguindo isquemia do cérebro, coração, rim ou outro órgão ou tecido, choque endotóxico, cirúrgico ou traumático, hipertensão, doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea anormal, choque, vasoconstrição (incluindo aquela associada com enxaquecas), anormalidade vascular, inflamação, insuficiência limitada a um único órgão ou tecido.

[00241] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas. Em uma modalidade particular, a doença neurodegenerativa é selecionada de doença de Alzheimer e outras demências, câncer cerebral, doenças nervosas degenerativas, encefalite, epilepsia, distúrbios cerebrais genéticos, malformações de cabeça e cérebro, hidrocefaleia, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS ou Lou doença de Gehrig),.

[00242] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profi doença de Huntington, e doenças de príon laxia e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas. Em uma modalidade particular, a doença neurodegenerativa é selecionada de doença de Alzheimer e outras demências, câncer cerebral, doenças nervosas degenerativas, encefalite, epilepsia, distúrbios cerebrais genéticos, malformações de cabeça e cérebro, hidrocefaleia, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS ou Lou doença de Gehrig), doença de Huntington, e doenças de príon.

[00243] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças neurodegenerativas, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença neurodegenerativa é selecionada de doença de Alzheimer e outras demências, câncer cerebral, doenças nervosas degenerativas, encefalite, epilepsia, distúrbios cerebrais genéticos, malformações de cabeça e cérebro, hidrocefaleia, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS ou Lou doença de Gehrig), doença de Huntington, e doenças de príon.

[00244] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de distúrbios dermatológicos. Em uma modalidade particular, a doença dermatológica é selecionada de dermatite atópica, distúrbios bolhosas, colagenose, psoríase, lesões psoriáticas, dermatite, dermatite de contato, eczema, prurido, urticária, rosácea, escleroderma, cicatrização de ferida, cicatrização, cicatrização hipertrófica, queloides, doença de Kawasaki, rosácea, ou síndrome de Sjogre-Larsso.

[00245] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de distúrbios dermatológicos. Em uma modalidade particular, a doença dermatológica é selecionada de dermatite atópica, distúrbios bolhosas, colagenose, psoríase, lesões psoriáticas, dermatite, dermatite de contato, eczema, prurido, urticária, rosácea, escleroderma, cicatrização de ferida, cicatrização, ci-

catrização hipertrófica, queloides, doença de Kawasaki, rosácea, ou síndrome de Sjogre-Larsso.

[00246] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com distúrbios dermatológicos, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença dermatológica é selecionada de dermatite atópica, distúrbios bolhosas, colagenose, psoríase, lesões psoriáticas, dermatite, dermatite de contato, eczema, prurido, urticária, rosácea, esclerodema, cicatrização de ferida, cicatrização, cicatrização hipertrófica, queloides, doença de Kawasaki, rosácea, ou síndrome de Sjogre-Larsso.

[00247] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças associadas com angiogênese anormal. Em uma modalidade particular, a doença associada com angiogênese anormal é selecionada de aterosclerose, hipertensão, crescimento de tumor, inflamação, artrite reumatoide, degeneração macular de forma úmida, neovascularização coroidal, neovascularização retinal, retinopatia diabética, e glioblastoma multiforme.

[00248] Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças associadas com angiogênese anormal. Em uma modalidade particular, a doença associada com angiogênese anormal é selecionada de aterosclerose, hipertensão, crescimento de tumor, inflamação, artrite reumatoide, de-

generação macular de forma úmida, neovascularização coroidal, neovascularização retinal, retinopatia diabética, e glioblastoma multiforme.

[00249] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças associadas com angiogênese anormal, cujos métodos compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da referida condição. Em uma modalidade particular, a doença associada com angiogênese anormal é selecionada de aterosclerose, hipertensão, crescimento de tumor, inflamação, artrite reumatoide, degeneração macular de forma úmida, neovascularização coroidal, neovascularização retinal, retinopatia diabética, e glioblastoma multiforme.

[00250] Os níveis de dose de injeção variam de cerca de 0,1 mg/kg/h a pelo menos 10 mg/kg/h, todos de cerca de 1 a cerca de 120 h e especialmente 24 a 96 horas. Um bolo pré-carregado de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou mais pode também ser administrado para obter níveis em estado estável adequados. Espera-se que a dose total máxima não exceda cerca de 1 g/dia para um paciente humano de 40 a 80 kg.

[00251] Para a profilaxia e/ou tratamento de condições de longa duração, tais como condições degenerativas, o regime para o tratamento geralmente estende-se durante muitos meses ou anos, assim a dosagem oral é preferida quanto à convenicência e tolerância do paciente. Com dosagem oral, uma a quatro (1 a 4) doses regulares, especialmente uma a três (1 a 3) doses regulares diárias, tipicamente um a duas (1-2) doses regulares diárias, e mais tipicamente uma dose (1) regular diárias são regimes representativos. Alternativamente para fármacos de efeito de longa duração, com dosage oral, uma vez a cada duas semanas, uma vez por semana, e uma vez ao dia são regi-

mes representativos. Em particular, o regime de dosagem pode ser a cada 1 a 14 dias, mais particularmente 1 a 10 dias, ainda mais particularmente 1 a 7 dias, e mais particularmente 1 a 3 dias.

[00252] Usando estes padrões de dosagem, cada dose fornece cerca de 1 a cerca de 1000 mg de um composto da invenção, com doses particulares vada qual fornecendo cerca de 10 a cerca de 500 mg e especialmente cerca de 30 a cerca de 250 mg.

[00253] Doses transdérmicas são geralmente selecionadas para fornecer níveis sanguíneos similares ou mais baixos do que são obtidos usando doses de injeção.

[00254] Quando usado para impedir o início de uma condição, um composto da invenção será administrado a um paciente em risco de desenvolver a condição, tipicamente sob o conselho ou sob a supervisão de um médico, nos níveis de dosagem descritos acima. Pacientes em risco de desenvolver uma condição particular geralmente incluem aqueles que têm um histórico familiar da condição, ou aqueles que foram identificados por análise ou teste genético a serem particularmente susceptíveis de desenvolver a condição.

[00255] Um composto da invenção pode ser administrado como o único agente ativo ou ele pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo outro composto da invenção que demonstram uma atividade terapêutica igual ou similar e que são determinados ser seguros e eficazes para tal administração combinada. Em uma modalidade específica, coadministração de dois (ou mais) agentes fornece doses significamente inferiores de cada a serem usadas, desse modo reduzindo os efeitos colaterais observados.

[00256] Em uma modalidade, um composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção é administrado como um medicamento. Em uma modalidade específica, a referida composição farmacêutica adicionalmente compreende

um outro ingrediente ativo.

[00257] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença envolvendo inflamação, agentes particulares incluem, porém não estão limitados aos agentes imunorreguladores, por exemplo, azatioprina, corticosteroides (por exemplo, prednisolona ou dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimo, micofenolato, mofetila, muromonab-CD3 (OKT3, por exemplo, Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, e piroxicam.

[00258] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de artrite (por exemplo, artrite reumatoide), agentes particulares incluem, porém não estão limitados a analgésicos, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDS), esteroides, DMARDS sintéticos (por exemplo, porém ser limitação a metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sódio, penicillamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, tofacitinibe, baricitinibe, fostamatinibe, e ciclosporina), e DMARDS biológicos (por exemplo, porém sem limitação a infliximabe, etanercept, adalimumabe, rituximabe, e abatacept).

[00259] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios proliferativos, agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, doxorubicina, tamoxifeno, toremifeno, megestrol acetato, anastrozol, goserelina, anticorpo monoclonal anti-HER2 (por exemplo, Herceptin^{TM}), capecitabina, cloridrato de raloxifeno, inibidores de EGFR (por exemplo, Iressa®, Tarceva™, Erbitux™), inibidores de VEGF (por exemplo, Avastin™), inibidores de proteas-

soma (por exemplo, Velcade™), Glivec® e inibidores de hsp90 (por exemplo, 17-AAG). Adicionalmente, o composto da invenção de acordo com a fórmula I pode ser administrado em combinação com outras terapias incluindo, porém não limitadas à radioterapia ou cirurgia. Em uma modalidade específica o distúrbio poliferativo é selecionado de câncer, doença mieloproliferativa ou leucemia.

[00260] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de doenças autoimunes, agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: glicocorticoides, agentes citostáticos (por exemplo, análogos de purina), agentes de alquilação (por exemplo, mostardas de nitrogênio (ciclofosfamida), nitrosoureias, composto de platina das invenções, e outros), antimetabólitos (por exemplo, metotrexato, azatioprina e mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por exemplo, dactinomicina antraciclinas, mitomicina C, bleomicina, e mitramicina), anticorpos (por exemplo, anti-CD20, anti-CD25 ou anti-CD3 (OTK3) anticospos monoclonais, Atgam® e Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimo, rapamicina (sirolimo), interferons (por exemplo, IFN-β), proteínas de ligação de TNF (por exemplo, infliximabe, etanercept, ou adalimumabe), micofenolato, fingolimode e miriocina.

[00261] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de rejeição ao transplante, agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: inibidores de calcineurina (por exemplo, ciclosporina ou tacrolimo (FK506)), inibidores de mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo), anti-proliferativos (por exemplo, azatioprina, ácido micofenólico), corticosteroides (por exemplo, prednisolona, hidrocortisona), anticorpos (por exemplo, anticospos de receptor de anti-IL-2Rα monoclonais, basiliximabe, daclizumabe), anticorpos anti-célula T policlonais (por exemplo, globulina anti-timócito (ATG), globulina anti-

linfócito (ALG)).

[00262] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de asma e/ou rinite e/ou COPD, agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: agonistas de beta2-adrenoceptor (por exemplo, salbutamol, levalbuterol, terbutalina e bitolterol), epinefrina (inalada ou comprimidos), anticolinérgicos (por exemplo, brometo de ipratrópio), glicocorticoides (orais ou inalados). β2-agonistas de longa ação (por exemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol, e albuterol oral de liberação prolongada), combinações de esteroides inalados e broncodilatadores de longa duração (por exemplo, fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas de leucotrieno e inibidores de síntese (por exemplo, montelucaste, zafirlucaste e zileuton), inibidores de liberação de mediador (por exemplo, cromoglicato e cetotifeno), reguladores biológicos de resposta a IgE (por exemplo, omalizumabe), anti-histaminas (por exemplo, ceterizina, cinnarizina, fexofenadina) e vasoconstritores (por exemplo, oximetazolina, xilometazolina, nafazolina e tramazolina).

[00263] Adicionalmente, um composto da invenção pode ser administrado em combinação com terapias de emergência para asma e/ou COPD, tais terapias incluem administração de oxigênio e hélio, salbutamol nebulizador ou terbutalina (opcionalmente combinada com um anticolinérgico (por exemplo, ipratrópio), esteroides sistêmicos (orais ou intravenosas, por exemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, ou hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas não específicos, injetados ou inalados (por exemplo, epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV ou nebulizados, por exemplo, glicopirrolato, atropina, ipratrópio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos de inalação que têm um efeito broncodilatador (por exemplo, isoflurano, halotano,

enflurano), cetamina e sulfato de magnésio intravenoso.

[00264] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de doença inflamatória do intestino (IBD), agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: glicocorticoides (por exemplo, prednisona, budesonida) agentes de modificação de doença sintéticos, imunomodulatórios (por exemplo, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina e ciclosporina) e agentes modificadores de doença biológicos, imunomodulatórios (infliximabe, adalimumabe, rituximabe, e abatacept).

[00265] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de SLE, agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: anticorpos monoclonais humanos (belimumabe (Benlysta)), fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs) tais como antimalariais (por exemplo, plaquenil, hidroxicloroquina), imunossupressores (por exemplo, metotrexato e azatioprina), ciclofosfamida e ácido micofenólico, fármacos imunossupressores e analgésicos, tais como fármacos anti-inflamatórios, opiatos (por exemplo, dextropropoxifeno e co-codamol), opioides (por exemplo, hidrocodona, oxicodona, MS Contin, ou metadona) e o emplastro transdérmico duragésico de fentanila.

[00266] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de psoriasis, agentes particulares incluem, porém não estão limitados a: tratamentos tópicos tai como soluções de banho, umedecedores, cremes medicados e unguentos contendo alcatrão de carvão, ditranol (antralina), corticosteroides tipo desoximetasona (Topicort™), fluocinonida, análagos de vitamina D3 (por exemplo, calcipotriol), óleo de argan e retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamentos

sintéticos tais como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiureia, sulfasalazina, micofenolato mofetil, azatioprina, tacrolimo, ésteres de ácido fumárico ou biológicos tais como Amevive™, Enbrel™, Humira™, Remicade™, Raptiva™ e ustecinumabe (um bloqueador de IL-12 e IL-23). Adicionalmente, um composto da invenção pode ser administrado em combinação com outras terapias incluindo, porém não limitadas à fototerapia, ou fotoquimioterapia (por exemplo, psoralen e fototerapia com ultravioleta A (PUVA)).

[00267] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de reação alérgica, agentes particulares incluem, porém não estão limitados à: anti-histaminas (por exemplo, cetirizina, difenidramina, fexofenadina, levocetirizina), glicocorticoides (por exemplo, prednisona, betametasona, beclometasona, dexametasona), epinefrina, teofilina ou anti-leucotrienos (por exemplo, montelucaste ou zafirlucaste), anticolinérgicos e descogestionantes.

[00268] Por coadministração é incluído qualquer método de liberação de dois o mais agentes terapêutios ao paciente como parte do mesmo regime de tratamento, como será evidente para a pessoa versada. Embora dois ou mais agentes possam ser administrados simultaneamente em uma formulação simples, isto é, como uma composição farmacêutica simples, isto não é essencial . Os agentes podem ser administrados em diferentes formulações e em diferentes momentos.

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS QUÍMICOS

Geral

[00269] O composto da invenção pode ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será apreciado que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, relações de mole de reagentes, solventes, pressões, etc.) são

fornecidas, outras condições de processo podem também ser usadas a menos que de outro modo estabelecido. Condições de reação ideais podem variar com os reagentes particulares ou solvente usados, porém tais condições podem ser determinadas por alguém versado na técnica por procedimentos de otimização de rotina.

[00270] Adicionalmente, como será evidente para aqueles versados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para prevenir certos grupos funcionais de sofrerem reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funtional particular bem como condições adequadas para proteção e desproteção são bem conhecidas na técnica (Greene, T W; Wuts, P G M;, 1991).

[00271] Os seguintes métodos são apresentados com detalhes como para a preparação de um composto da invenção como definido aqui acima e os exemplos comparativos. Um composto da invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida e reagentes conhecidos ou comercialmente disponíveis por alguém versado na técnica de síntese orgânica.

[00272] Todos os reagentes foram de grau commercial e foram usados como recebidos sem outra purificação, a menos que de outro modo estabelecido. Solventes anidrosos comercialmente disponíveis foram usados para reações conduzidas sob atmosfera ineter. Solventes de grau de reagente foram usados em todos os outros casos, a menos que de outro modo especificado. Cromatografia de coluna foi realizada em silica gel 60 (35-70 µm). Cromatografia de camada fina foi realizada usando placas F-254 de sílica-gel pré-revestidas (espessura 0,25 mm). Os espectros de ^{1}H RMN foram registrados em um espectrômetro Bruker DPX 400 RMN (400 MHz ou um espectrômetro Bruker Advance 300 RMN (300 MHz). Desvios químicos (δ) quanto aos espectros de 1H RMN são reportados em partes por milhão (ppm)

com relação ao tetrametilsilano (δ 0,00) ou o pico de solvente residual apropriado, isto é, $CHCl_3$ (δ 7,27), como referência interna. Multiplicidades são fornecidas como singleto (s), dupleto (d), tripleto (t), quarteto (q), quintupleto (quin), multipleto (m) e amplo (br). Espectros de eletrovaporização MS foram obtidos em uma LC de plataforma Waters/espectrômetro de MS ou com águas Acquity UPLC com detector Waters Acquity PDA e espectrômetro de massa SQD. Coluna usada: Pré-coluna UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1x5 mm VanGuard com coluna Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1x30 mm ou Coluna Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1x50 mm. Todos os métodos são usando gradientes de MeCN/H_2O. MeCN e H_2O contêm ácido fórmico a 0,1% ou NH_3 (10 mM). Coluna de LC-MS usada: Waters XBridge Prep OBD C18 5 µm 30 mm ID × 100 mm L (coluna preparativa) e águas XBridge BEH C18 5 µm 4,6 mm ID × 100 mm L (coluna analítica). Todos os métodos são usando ou gradientes de MeOH/H_2O ou MeCN/H_2O. MeOH, MeCN e H_2O contêm ácido fórmico a 0,1% ou 0,1% de dietilamina. O aquecimento por micro-ondas foi realizado com um iniciador Biotage. Celpure® P65 é um auxiliar de filtragem, produto comercial (número de cas 61790-53-2).

Lista de abreviações usadas na seção experimental:

µL	microlitro
APMA	acetato 4-aminofenilmercúrico
app t	Tipleto aparente
AUC	Área Sob a Curva
BAL	Lavagem bronco-alveolar
BALF	Fluido de lagem bronco-alveolar
bd	Dupleto amplo
Boc	terc-Butilóxi-carbonila
bs	Singleto amplo
BSA	Albumina de soro bovino
bt	Tripleto amplo
Cat.	Quantidade catalítica
cDNA	Cópia de ácido deoxirribonucleico
d	Dupleto
DavePhos	2-Diciclo-hexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil
DCM	Diclorometano

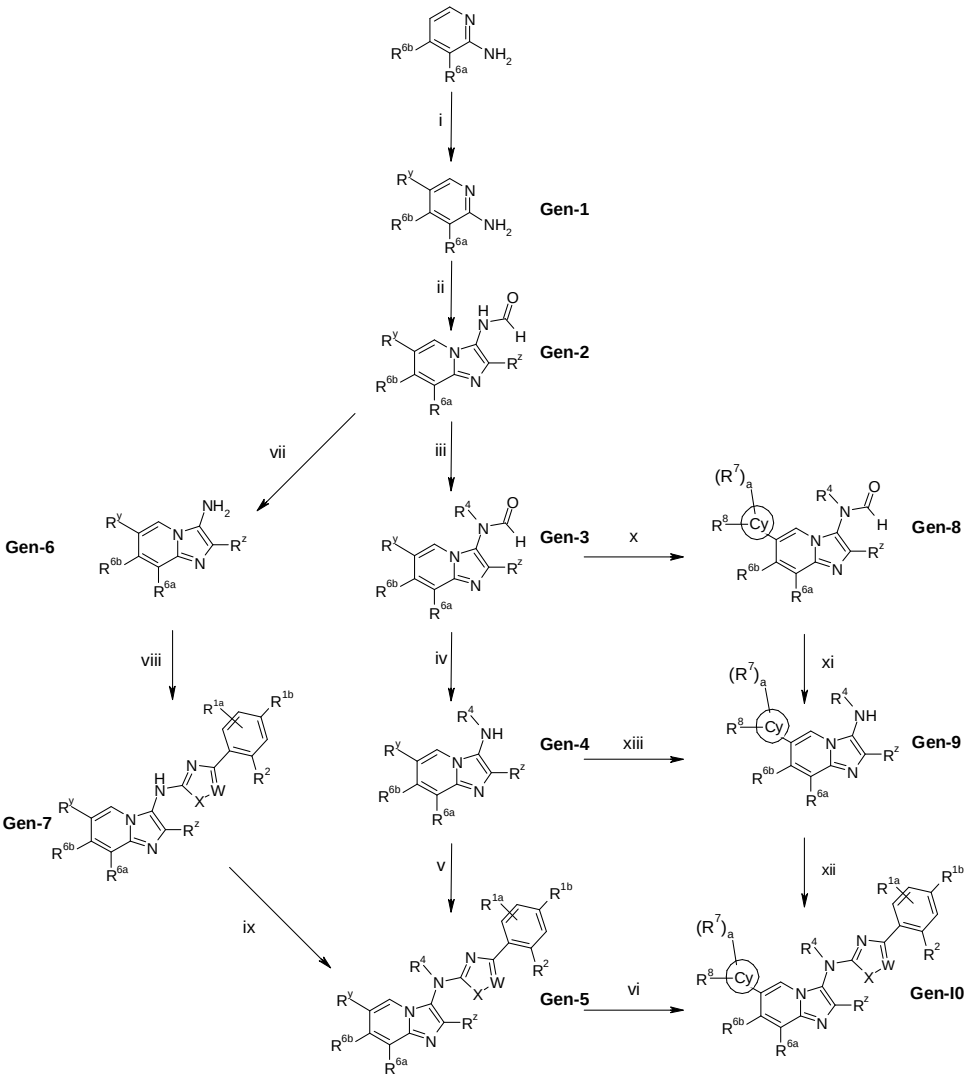
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilato de dietila
Desc'd	Descrito em detalhes
DIAD	Azodicarboxilato de di-isopropila
DIPE	Di-isopropiléter
DIPEA	N,N-di-isopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'- Bis(difenilfosfino) ferroceno
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)
EDC.HCl	Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
eq.	Equivalente
Et_2O	Dietil éter
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
FBS	Soro bovino fetal
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonila
G	Grama
H	Hora
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
HRP	Rábano picante peroxidase
Int	Intermediário
JohnPhos	(2-Bifenil)di-*terc*-butilfosfina
Kg	quilograma
L	litro
LC-MS	Espectrometria de massa-cromatografia líquida
LPC	lisofosfatidilcolina
M	multiplet
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Millitro
mmol	milimoles
MMP	Matriz Metalo Proteinase
MS Ms'd	Massa medida por LC-MS
MW	Peso molecular
N.A.	Não disponível
NBS	N-Bromosuccinimide
nBuOH	n-Butanol
RMN	Ressonância magnética nuclear
PBF	Formalina tamponada por fosfato
PBS	Salina tamponada por fosfato
PCR	Reação de cadeia de polimerase

$Pd(PPh_3)_4$	Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0)
Pd/C	Paládio sob carbon 10%
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0)
$PdCl_2$dppf	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II)
PEG	Polietileno glycol
ppm	parte-por-milhão
Q	Quarteto
QrtPCR	PC de tempo real quantitativa
QTL	Locos de traços quantitativos
r.t.	Temperatura ambiente
RNA	Ácido ribonucleico
Rt	Tempo de retenção
S	Singleto
sept	Septuplet
T	Tripleto
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TOOS	(N-etil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil)-3-metilanilina, di-hidrato de sal de sódio
TS	Fumaça de Tabaco
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

PREPARAÇÃO SINTÉTICA DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

EXEMPLO 1. Métodos Sintéticos Gerais

1.1. Revisão de Métodos Sintéticos



Onde R^y é halo, NO_2, ou - C(=O)Oalquila, R^Z é R^5 ou um grupo alquila, alquenila ou carbonila opcionalmente substituído.

Etapa i: método A

Etapa ii: consiste em um dos seguintes métodos

B1 (2 etapas): Rotina usando reagente de isonitrila em seguida reação com HCOOH

B2 (2 etapas): Rotina usando KCN em seguida reação com HCOOH

Etapa iii: consiste em um dos seguintes métodos

C1: Alquilação com NaH como base em DMF

C2: Alquilação com K_2CO_3 como base em acetona

Etapa iv: consiste em um dos seguintes métodos

D1: Desformilação sob condições acídicas

D2: Desformilação sob condições básicas

Etapa v: consiste em um dos seguintes métodos

E1 (2 etapas): formação de tioureia em seguida ciclização para fornecer o derivado de tiazol

E2: Substituição nucleofílica aromática ou heteroaromática

E3 (3 etapas): formação de tioureia, metilação, em seguida ciclização para derivado de oxadiazol

C1: NaH, DMF

Etapa vi: consiste em um ou diversos dos seguintes métodos

F1: Acoplamento Buchwald

F2: Acoplamento Suzuki

F3: Acoplamento Negishi

F4: Acoplamento mediado por cobre

F5: Desproteção de Boc

F6: Redução com (H_2) na presença de catalisador de metal de transição

F7: Proteção de Boc

F8: Alquilação

F9a e F9b: Reação de formação de ligação de amida

F10: Aminação redutiva

F11: Sulfonilação

F12a e F12b: Substituição nucleofílica

F13: Saponificação

F14: Introdução de grupo hidroximetila

F15: Introdução de grupo trifluoroacetila

F16a e F16b: Halogenação

F17: Cianação mediada por cobre

F18: Redução com boroidreto de lítio

F19: Síntese de oxazolina

Etapa vii: consiste em um dos métodos D

Etapa viii: consiste em um dos métodos E ou método H

Etapa ix: consiste em um de methods C

Etapa x: consiste em um ou diversos métodos F

Etapa xi: consiste em um dos métodos D

Etapa xii: consiste em um ou diversos métodos E e F

E1 (2 etapas): formação de tioureia em seguida ciclização para fornecer o derivado de tiazol

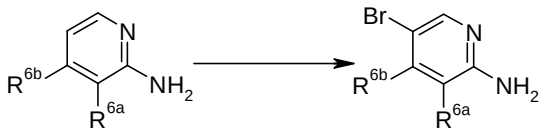
E4: Acoplamento Buchwald

E5 (2 etapas): SNAr em seguida acoplamento Suzuki

Etapa xiii: consiste em um ou diversos métodos F

1.2. ***Métodos Gerais***

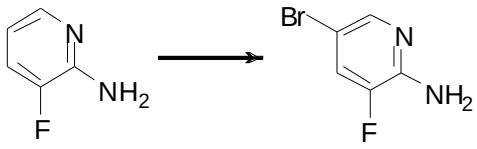
1.2.1. *Método geral A: Síntese de Intermediário Gen-1*



Gen-1

[00273] A uma solução de derivado de amino-piridina (1 equivalente) em MeCN sob argônio a 0℃ é adicionado NBS (0,5 equivalente). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida resfriada para 0℃ antes da introdução de NBS adicional (0,5 equivalente). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida diluída em EtOAc. A camada orgânica é lavada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é diluído em DCM, lavada com uma solução de NaOH a 1 M. A fase orgânica é secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o intermediário Gen-1.

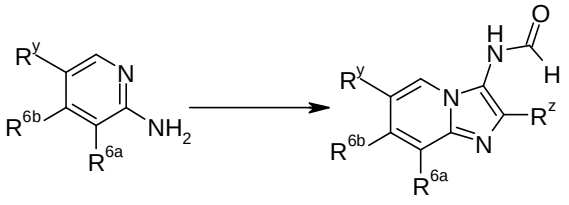
1.2.2. *Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-1-a: 2-amino-5-bromo-3-fluoropiridina*



[00274] A uma solução de 2-amino-3-flúor-piridina (9,4 g, 83,1 mmol, 1 equivalente) em MeCN (470 mL) sob argônio a 0℃ foi adicionado NBS (7,4 g, 41,5 mmol, 0,5 equivalente). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida resfriada para 0℃ antes da introdução de NBS adicional (7 ,39 g, 41,5 mmol, 0,5 equivalente). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida diluída em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído em DCM, lavado com a solução de NaOH a 1 N. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o intermediário Gen-1-a (2-amino-5-bromo-3-fluoropiridina).

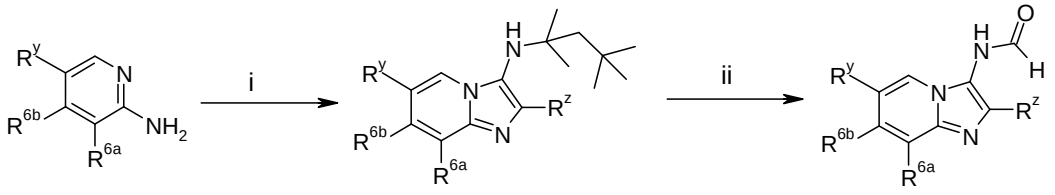
[00275] LC-MS: MW (calculada): 190 (^{79}Br), 192 (^{81}Br); m/z MW (observada): 191 (^{79}Br M+1), 193 (^{81}Br M+1)

1.2.3. Métodos gerais *B1 e B2:* Síntese de *Intermediário Gen-2*



Gen-1 **Gen-2**

1.2.3.1. Método geral *B1*



Gen-1 **Gen-2**

Etapa i)

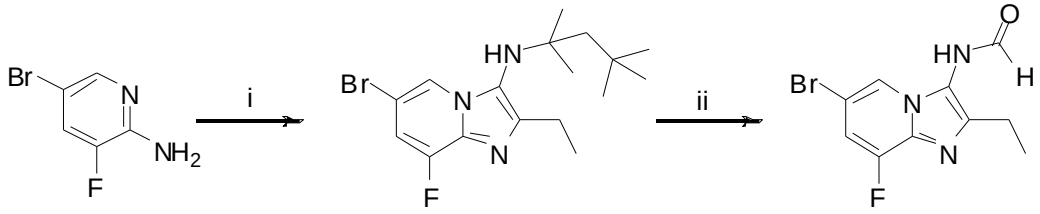
[00276] A uma solução de derivado de amino-piridina Gen-1 (1

equivalente) em nBuOH sob argônio são adicionados sucessivamente o aldeído R^zCHO (2,5 equivalentes), $MgCl_2$ (0,04 equivalentes) e isocianeto de 1,1,3,3-tetrametilbutila (1,15 equivalentes). A mistura reacional é aquecida a 130 °C durante 3,5 horas, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é dividido entre heptano e água, agitada durante 15 minutos e filtrada em Celpure® P65. O sólido resultante é em seguida dissolvido com DCM, secado sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado em vácuo para fornecer a amida esperada.

Etapa ii)

[00277] Uma solução do composto preparado acima (1 equivalente) em ácido fórmico é aquecida a 80 °C durante 1 hora. A mistura reacional é concentrada em vácuo. O resíduo é em seguida triturado em Et_2O. O precipitado formado é filtrado, enxaguado e secado para fornecer o intermediário Gen-2.

1.2.3.2. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-2-a: N-(6-Bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida



Etapa i)

[00278] A uma solução de 2-amino-3-Flúor-4-bromo-piridina (Gen-1-a) (2 g, 10,5 mmol, 1 equivalente) em nBuOH (12 mL) sob argônio foram adicionados sucessivamente propionaldeído (1,9 mL, 26,2 mmol, 2,5 equivalentes), $MgCl_2$ (40 mg, 0,42 mmol, 0,04 equivalentes) e isocianeto de 1,1,3,3-tetrametilbutila (2,1 mL, 12 mmol, 1,15 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 130°C durante 3,5 horas, em seguida concentrada em vácuo.

[00279] O resíduo foi dividido entre heptano (10 mL) e água (20 mL), agitado durante 15 minutos e filtrado em Celpure® P65. O sólido resultante foi em seguida dissolvido com DCM, secado sobre sobre

Na_2SO_4, filtrado e concentrado em vácuo para fornecer a amina correspondente. O filtrado foi também extraído com DCM, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução de NaOH a 1 M, e salmoura secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo para liberar uma segunda batelada da amida esperada.

[00280] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,11 (1 H, s), 6,90 (1 H, d), 2,85-2,80 (1 H, m), 2,76 (2 H, q), 1,67 (2 H, s), 1,37 (3 H, t), 1,16 (6 H, s), 1,11 (9 H, s).

[00281] LC-MS: MW (calculada): 369 (^{79}Br), 371 (^{81}Br); m/z MW (observada): 370 (^{79}Br M+1), 372 (^{81}Br M+1)

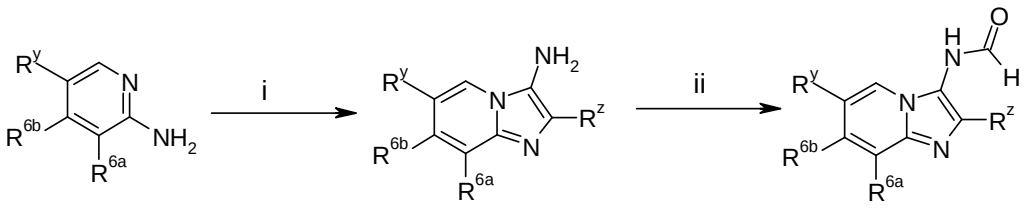
Etapa ii)

[00282] Uma solução de amina (2,9 g, 7,83 mmol, 1 equivalente) em ácido fórmico (23 mL) foi aquecida a 80 ℃ durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em tolueno e evaporado duas vezes. O sólido resultante foi apreendido em Et_2O, agitada durante 45 minutos, em seguida filtrado, enxaguado e secado para fornecer o intermediário Gen-2-a.

[00283] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 2 rotâmeros 8,55 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 7,95 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,54-7,44 (1 H, m), 7,13-6,96 (3 H, m), 2,80 (2 H, q), 2,74 (2 H, q), 1,33 (3 H, t), 1,31 (3 H, t).

[00284] LC-MS: MW (calculada): 285 (^{79}Br), 287 (^{81}Br); m/z MW (observada): 286 (^{79}Br M+1), 288 (^{81}Br M+1)

1.2.3.3. Método geral *B2*



Gen-1 **Gen-2**

Etapa i)

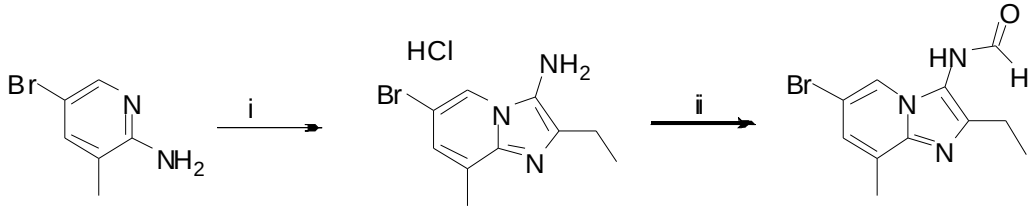
[00285] A uma suspensão de derivado de amino-piridina Gen-1 (1

equivalente) em tolueno são adicionados o aldeído R^zCHO (1 equivalente) e benzotriazol (1 equivalente). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. Reagente de aldeído adicional (0,06 equivalentes) e benzotriazol (0,06 equivalentes) são adicionados. Após 4 horas de agitação, cianeto de potássio (1,2 equivalentes) é adicionado, seguido por EtOH. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura de produto cru é em seguida extinguida com uma solução e NaOH a 3 M. Os solventes são evaporados cuidadosamente em vácuo. O resíduo é diluído com água e EtOAc. A camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. A mistura de produto cru é dissolvida em EtOH e cuidadosamente adicionada a uma solução de cloreto de acetila (2,1 equivalentes) em EtOH a 0℃. A mistura reac ional resultante é agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada até a secura para fornecer o imidazo [1,2-a] piridin-3-ilamina correspondente como sal de cloridrato.

Etapa ii)

[00286] Uma solução do sal de cloridrato de imidazo [1,2-a] piridin-3-ilamina acima preparado (1 equivalente) em ácido fórmico é aquecida a 90ºC durante 2 horas. Solventes são evaporados em vácuo. O resíduo é dissolvido em água. A mistura é cuidadosamente basificada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado até pH 8-9 ser obtido. O sólido formado é filtrado, lavado com água e DIPE e secado para fornecer o intermediário Gen-2.

*1.2.3.4. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-2-d**:** N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida*



Etapa i)

[00287] A uma suspensão de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (420 g, 2,24 mol, 1 equivalente) previamente lavada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado antes do uso em 1,5 L de tolueno sob nitrogênio foram adicionados propionaldeído (248 mL, 3,36 mol, 1,5 equivalentes) e 1H-benzotriazol (281 g, 2,36 mol, 1,05 equivalentes). A mistura resultante foi agitada 4 horas em temperatura ambiente antes de adicionar 3,5 L de EtOH e cianeto de potássio (175 g, 2,70 mol, 1,2 equivalentes). A mistura reacional foi também agitada durante a noite em temperatura ambiente e 2 horas a 78℃. Após resfria r para temperatura ambiente a mistura foi extinguida por adição de uma solução de NaOH a 2,5 M (3 L).

[00288] Este experimento foi realizado em quatro bateladas com as mesmas quantidades de reagentes, a mistura crua foi em seguida misturada juntamente e concentrada em vácuo. O óleo restante foi diluído com EtOAc (15 L) e lavado com uma solução de NaOH a 2 M (2 × 2 L). A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (2 × 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram em seguida secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. A mistura crua foi dissolvida em EtOH (2 L) e cuidadosamente adicionada a uma solução de cloreto de acetila (1 L, 14,0 mol, 1,6 equivalentes) em EtOH (6 L). A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi triturado em DCM (7 L) durante 3 dias, o precipitado formado foi coletado, lavado com DCM (2 × 500 mL) e secado para fornecer 6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-ilamina como um sal de cloridrato.

[00289] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,70 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 4,86 (3 H, bs), 2,81 (2 H, q), 2,56 (3 H, s), 1,56 (3 H, s).

[00290] LC-MS: MW (calculada): 253 (^{79}Br), 255 (^{81}Br); m/z MW (observada): 254 (^{79}Br M+1), 256 (^{81}Br M+1)

Etapa ii)

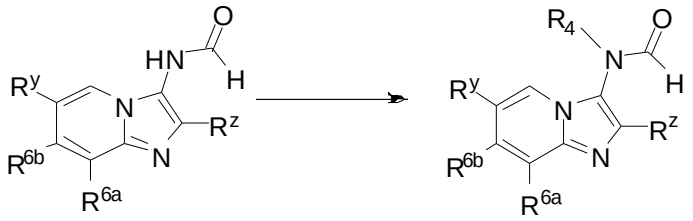
[00291] Uma suspensão de cloridrato de 6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a]piridin-3-ilamina do preparado acima (785 g, 2.70 mol, 1 equivalente) em ácido fórmico (713 mL, 18,9 mol, 7 equivalentes) foi 80 ℃ durante 2 horas. A mistura crua foi concentrada em vácuo para baixo volume (cerca de 400 mL). O resíduo foi conduzido em água (1 L) e uma solução a 3 M de NaOH (2 L), e também basificada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado até a espumação cessar e pH alcançar 8 a 9. Após homogeneização durante 1 hora, o precipitado foi filtrado e lavado com água (2 × 300 mL). A purificação foi obtida por dissolução em uma mistura de tolueno e MeOH 3:1 (4 L) seguido por concentração em vácuo. A trituração do resíduo em uma mistura de 200 mL de MeOH e 5 L de DIPE, decantação e filtração da suspensão resultante forneceram N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)formamida (Intermediário Gen-2-d).

[00292] Rotâmero A: ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 10,2 (1 H, bs), 8,36 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,21 (1 H, s), 2,63-2,60 (2 H, m), 2,56 (3 H, s), 1,24-1,17 (3 H, m)

[00293] Rotâmero B: ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,51 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,23 (1 H, s), 2,63-2,60 (2 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,24-1,17 (3 H, m)

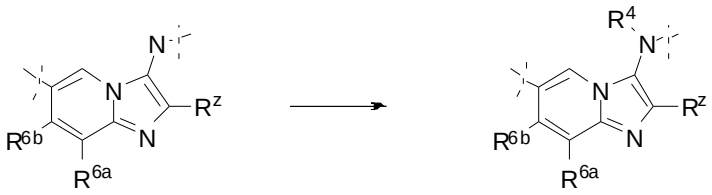
[00294] LC-MS: MW (calculada): 281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br); m/z MW (observada): 282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)

1.2.4. Métodos gerais *C1 e C2:* Síntese de *Intermediário Gen-3*



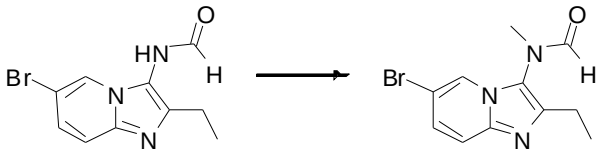
Gen-2 Gen-3

1.2.4.1. Método geral *C1*



[00295] A uma solução de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em DMF é adicionado NaH (1,5 equivalentes) em porções, em seguida iodeto de alquila (1,4 equivalentes). A mistura reacional é agitada durante 1 horas em seguida extinguida com água e diluída com EtOAc. A camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo é triturado com DIPE. O sólido é filtrado, enxaguado com DIPE e secado para fornecer o intermediário .

[00296] *1.2.4.2. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen3-b: N-(6-bromo-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metilformamida*



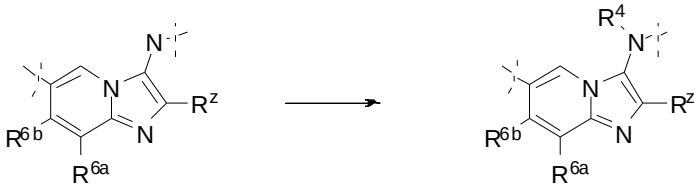
[00297] NaH (60% de suspensão em óleo, 151 g, 3,76 mol, 1,5 equivalentes) foi adicionada em porções em temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. A uma solução de Intermediário Gen-2-b (673 g, 2,51 mol, 1 equivalente) em DMF (6 L). A temperatura interna aumentou para 35℃ durante a adição e a mistura reacional foi diretamente resfriada para 15℃. Iodeto de metila (502 g, 3,53 mol, 1,4 equivalentes) foi adicionado gota a gota durante um período de 1 hora. A mistura reacional foi mantida abaixo de 20℃, agitada durante 1 hora em seguida extinguida com água (220 mL). Solventes foram evaporados em vácuo. O resíduo foi diluído com água (3 L) e EtOAc (4 L). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 × 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2x 3 L) e salmoura (1.5 L), secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi tritu-

rado com DIPE (2 L). Os sólidos foram filtrados, enxaguados com DIPE (2 × 1 L) e secados para fornecer o intermediário Gen3-b.

[00298] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 7,92 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,33 (1 H, d), 7,30 (1 H, d), 3,25 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 1,35 (3 H, t).

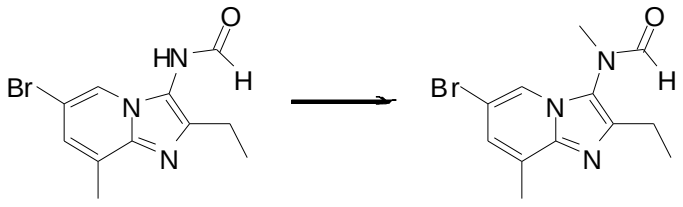
[00299] LC-MS: MW (calculada): 281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br); m/z MW (observada): 284 (^{81}Br M+1)

1.2.4.3. Método geral *C2*



[00300] A uma suspensão de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em acetona são adicionados carbonato de potássio (3 equivalentes) e iodeto de alquila (1,5 equivalentes a 1,9 equivalentes). A mistura reacional é agitada em uma temperatura compreendida entre tempretaura ambiente e temperatura de refluxo. Se após agitação durante a noite, a reação não for concluída, iodeto de alquila adicional (0,07 equivalentes) será em seguida introduzido e agitação é continuada durante 1 horas. A mistura reacional é filtrada e lavada com acetona e DCM. O filtrado é concentrado em vácuo e o resíduo é dividido entre DCM e água. A camada aquosa é também extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sem vácuo. O sólido é triturado com Et_2O em temperatura ambiente durante 1 hora, filtrado e secado para fornecer o intermediário esperado.

1.2.4.4. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-3-e: N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metilformamida



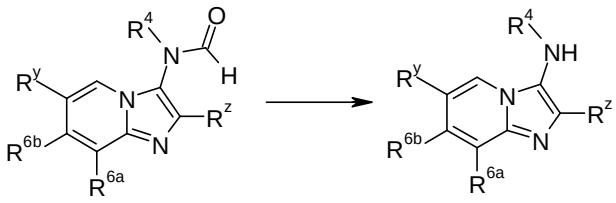
[00301] A uma suspensão de formamida Gen-2-d (720 g, 2.55 mol, 1 equivalente) em 5 L de acetona foram adicionados carbonato de potássio (1 kg, 7,66 mol, 3 equivalentes) e iodeto de metila (700 g, 4,93 mol, 1,9 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida para 40℃ durante a noite. Iodeto de metila adicional (25 g, 0,18 mol, 0,07 equivalentes) foi em seguida introduzido e agitação continuada durante 1 hora a 40℃. A mistura reacional foi filtrada e lavad a com acetona (2 × 300 mL) e DCM (2 × 300 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi dividido entre DCM (3 L) e água (1 L). A camada aquosa foi também extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O sólido foi triturado com Et_2O (1 L) em temperatura ambiente durante 1 hora, filtrado e secado para fornecer o intermediário Gen-3-e.

[00302] Rotâmero A (Maior): ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,19 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 3,24 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

[00303] Rotâmero B (Menor): ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 3,36 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

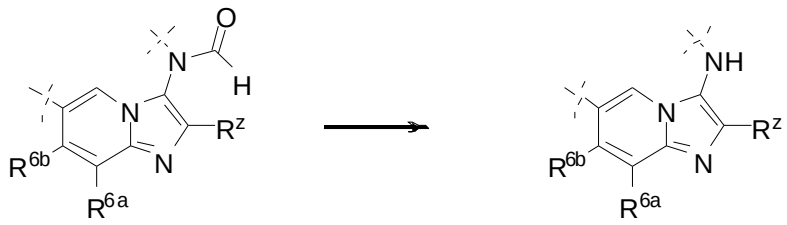
[00304] LC-MS: MW (calculada): 295 (^{79}Br), 297 (^{81}Br); m/z MW (observada): 296 (^{79}Br M+1), 298 (^{81}Br M+1)

1.2.5. Métodos gerais *D1 e D2:* Síntese de *Intermediário Gen-4*



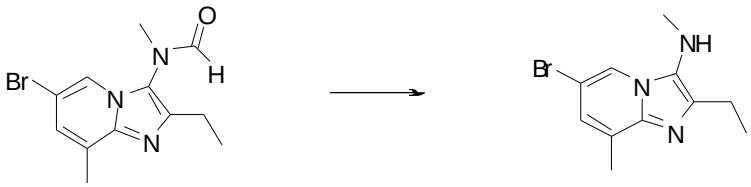
Gen-3 **Gen-4**

1.2.5.1. Método geral *D1*



[00305] A uma solução de HCl a 4 M em dioxano ou solução de HCl a 1,25 M em MeOH (9 equivalentes) é adicionada a uma solução de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-il formamida (1 equivalente) em MeOH. A mistura reacional é agitada em uma temperatura ambiente ou refluxado durante 3 horas. Solução de HCl a 4 M (1,5 equivalentes) é adicionada e agitação é continuada até a conclusão da reação. A mistura reacional é em seguida concentrada em vácuo para fornecer o intermediário esperado.

1.2.5.2. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-4-d: (6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina



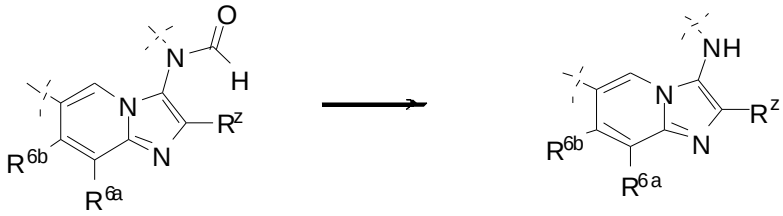
[00306] Intermediário Gen-3-e (80 g, 270 mmol, 1 equivalente) foi dissolvido em uma solução de HCl a 1,25 M em MeOH (540 mL, 2,5 equivalentes) e a mistura resultante foi refluxada durante a noite. 270 mL de solução de HCl a 1,25 M em MeOH foram adicionados e aquecimento continuou durante a noite. Após 48 horas, mais 70 mL da solução de HCl a 1,25 M em MeOH foram introduzidos na mistura reacional. O aquecimento foi mantido durante a noite até a conversão ser concluída. A mistura crua foi em seguida concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc (300 mL) e água (700 mL). Uma solução de $NaHCO_3$ saturado foi adicionada até o pH alcançar 8-9. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (2 × 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em

vácuo para fornecer o intermediário Gen-4-d (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina) como uma base livre.

[00307] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,05 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 2,84-2,78 (5 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

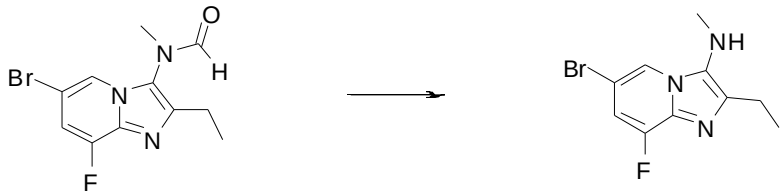
[00308] LC-MS: MW (calculada): 267 (^{79}Br), 269 (^{81}Br); m/z MW (observada): 268 (^{79}Br M+1), 270 (^{81}Br M+1)

1.2.5.3. Método geral *D2*



[00309] Uma solução de KOH aquoso a 10 M (15 equivalentes) é adicionada a uma solução de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-il formamida (1 equivalente) em MeOH. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida extinguida com salmoura e MeOH é removida em vácuo. A fase aquosa restante é extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o intermediário esperado como uma base livre.

1.2.5.4. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-4-a: (6-Bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina

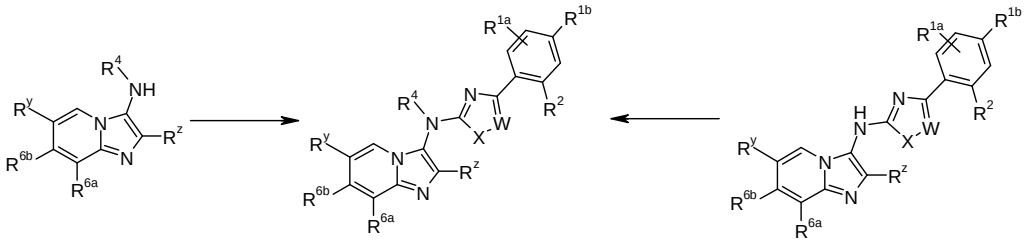


[00310] Uma solução de KOH aquoso a 10 M (25 mL, 250 mmol, 15 equivalentes) foi adicionada a uma solução de imidazo-piridina Intermediário Gen-3-a (5 g, 16,67 mmol, 1 equivalente) em 25 mL de MeOH. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida extinguida com salmoura e MeOH foi remo-

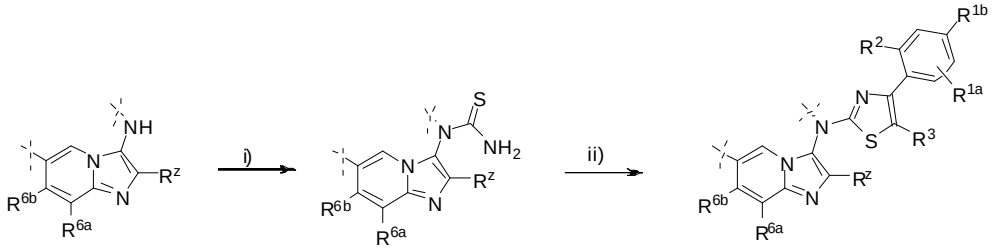
vida em vácuo. A fase aquosa restante foi extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o intermediário Gen-4-a como uma base livre.

[00311] LC-MS: MW (calculada): 271 (^{79}Br), 273 (^{81}Br); m/z (observada): 272 (^{79}Br M+1), 274(^{81}Br M+1)

[00312] *1.2.6.* Métodos gerais *E1, E2, E3 e C:* Síntese de *Intermediário Gen-5*



1.2.6.1. Método geral *E1*



Etapa i)

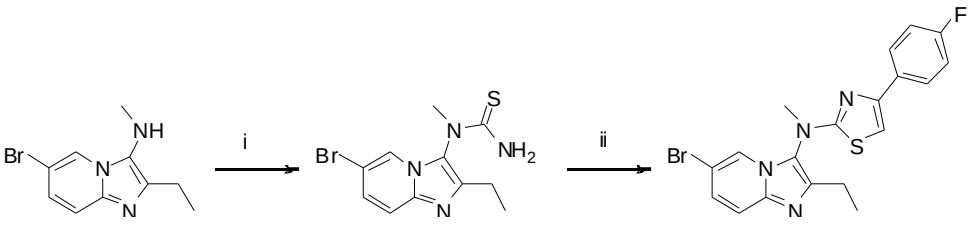
[00313] A uma suspensão de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em DCM é adicionada TEA (4.5 equivalentes). A mistura é agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente em seguida Fmoc-isotiocianato (1,3 equivalentes) é adicionado. A solução resultante é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Piperidina (3,2 equivalentes) é em seguida introduzida e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água é adicionada à solução e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com DCM/MeOH. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O produto esperado é obtido por cromatografia em sílica-gel ou cristali-

zação para fornecer o correspondente tiourea.

Etapa ii)

[00314] A tioureia acima preparada (1 equivalente) é adicionada a uma solução do bromo acetofenona Gen-11 correspondente ou produto comercial (1,3 equivalentes) em EtOH. A mistura reacional é agitada em refluxo durante 3 horas em seguida concentrada em vácuo. O produto cru é triturado em EtOAc quente e agitado durante 30 minutos, deixado resfriar para temperatura ambiente filtrado e enxaguado com EtOAc para fornecer o intermediário esperado Gen-5.

1.2.6.2. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-5-b: (6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



Etapa i)

[00315] A uma suspensão de Intermediário Gen-4-b (170 g, 520 mmol, 1 equivalente) em DCM (3 L), foi adicionada trietilamina (325 mL, 2.34 mol, 4.5 equivalentes). A mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente em seguida Fmoc-isotiocianato (190 g, 676 mmol, 1,3 equivalentes) foi adicionado. A solução formada foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Piperidina (164 mL, 1,66 mol, 3,2 equivalentes) foi adicionada à solução e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água (1,5 L) foi adicionada à solução e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM/MeOH. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com MeCN, filtrado e enxaguado com MeCN e Et_2O para fornecer o tioureia correspondente.

[00316] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 7,88 (1 H, s), 7,32 (1 H,

d), 7,30 (1 H, d), 3,67 (3 H, s), 2,75 (2 H, q), 1,33 (3 H, t).

[00317] LC-MS: MW (calculada): 312 (^{79}Br), 314 (^{81}Br); m/z MW (observada): 313 (^{79}Br M+1), 315 (^{81}Br M+1)

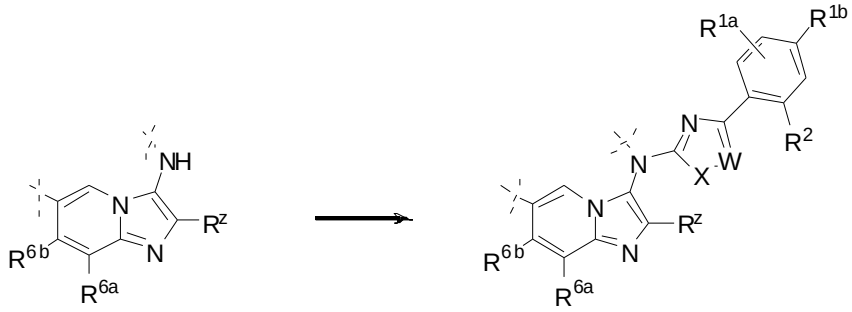
Etapa ii)

[00318] A tioureia acima preparada (62,5 g, 180 mmol, 1 equivalente) foi adicionada a uma solução de 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (50,7 g, 233 mmol, 1,3 equivalentes) em EtOH (1.5 L). A mistura reacional foi agitada em refluxo durante 3 horas em seguida concentrada em vácuo. O produto cru foi triturado em EtOAc quente e agitado durante 30 minutos, deixado resfriar para temperatura ambiente filtrado e enxaguado com EtOAc para fornecer o intermediário Gen-5-b.

[00319] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, MeOD): 8,75 (1 H, s), 7,98 (2 H, dd), 7,83-7,75 (3 H, m), 7,14-7,03 (3 H, m), 3,63 (3 H, s), 2,86 (2 H, q), 1,36 (3 H, t).

[00320] LC-MS: MW (calculada): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z MW (observada): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)

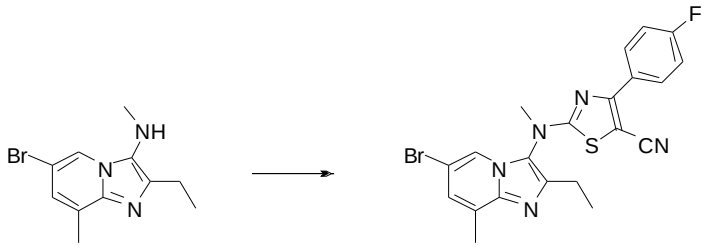
1.2.6.3. Método geral *E2*



[00321] A uma solução de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) e o derivado de halogeno heteroarila (1,2 equivalentes) em THF sob argônio é adicionado NaH (3 equivalentes). A mistura reacional é aquecida a 90℃ durante a noite . Após resfriar para temperatura ambiente a mistura é lentamente extinguida por adição de água e em seguida diluída com EtOAc. A camada orgânica é separada e a camada aquosa extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4,

filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificada por cromatografia em sílica-gel ou por cristalização para liberar o intermediário esperado .

1.2.6.4. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-5-t: 2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila



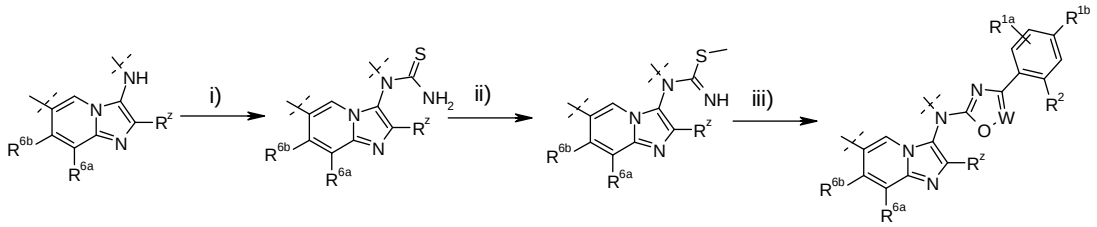
[00322] A uma solução de amina Gen-4-d (4,4 g, 16,6 mmol, 1 equivalente) em THF (44 mL) sob argônio foi lentamente adicionada NaH (60% em suspensão de óleo, 2,0 g, 50,0 mmol, 3 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 90 ℃ durante 30 m inutos em seguida resfriada para 40℃ antes de adicionar o clorotiazo l Gen-12-a (4,74 g, 19,9 mmol, 1,2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 90℃ durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura foi lentamente extinguida por adição de água e em seguida diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado em Et_2O, filtrado e lavado com Et_2O e MeCN. A recristalização foi realizada em MeCN (180 mL) para fornecer o intermediário Gen-5-t (2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila).

[00323] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,15 (2 H, dd), 7,80 (1 H, s), 7,22-7,14 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,77 (2 H, q), 2,64 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

[00324] LC-MS: MW (calculada): 469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br); m/z MW

(observada): 470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)

1.2.6.5. Método geral *E3*



Etapa i)

[00325] A uma suspensão de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em DCM é adicionado TEA (4,5 equivalentes). A mistura é agitada até ser dissolvida em temperatura ambiente em seguida Fmoc-isotiocianato (2,2 equivalentes) é adicionado. A solução resultante é agitada em temperatura ambiente durante a noite. Piperidina (5 equivalentes) é em seguida introduzida e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Água é adicionada à solução e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo para fornecer a tioureia esperada.

Etapa ii)

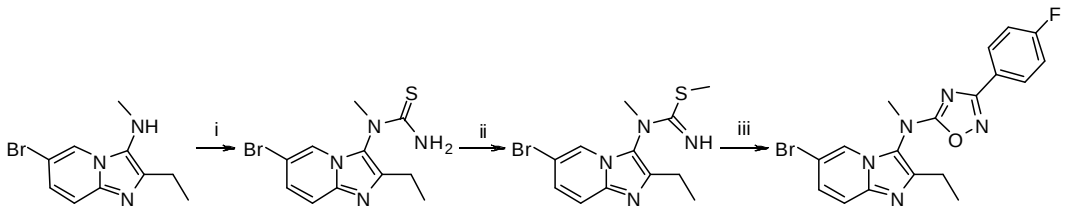
[00326] A tioureia preparada acima (1 equivalente) é dissolvida em acetona e MeOH, $NaHCO_3$ (1 equivalente) e MeI (6 equivalentes) são adicionados, a mistura reacional é agitada a 60 ℃ durante 3 horas. Em seguida a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Em seguida a mistura reacional é concentrada em vácuo, o resíduo é dissolvido em uma mistura de DCM e MeOH. Os sólidos são filtrados, e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para fornecer a metilureia esperada.

Etapa iii)

[00327] TEA (3 equivalentes) é adicionado a uma solução da metil-

tioureia acima preparada (1 equivalente) em EtOH, seguido por o derivado de arilamidoxima (2 equivalentes), em seguida a mistura reacional é agitada at 80℃ durante 2 dias. A mistura rea cional é extinguida por adição de uma solução de $NaHCO_3$ saturado e extraída com DCM três vezes. As fases orgânicas são combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado.

1.2.6.6. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-5-ae: (6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-metil-amina



Etapa i)

[00328] A uma suspensão do sal de cloridrato de Gen-4-b (11,6 g, 35,5 mmol, 1 equivalente) em 250 mL de DCM foi adicionado TEA (20,49 mL, 147,1 mmol, 4,5 equivalentes). A mistura foi agitada em temperatura ambiente até a dissolução total ocorrer, em seguida Fmoc-isotiocianato (21,95 g, 74,5 mmol, 2,2 equivalentes) foi adicionado. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Piperidina (17,52 mL, 177,0 mmol, 5 equivalentes) foi em seguida introduzida, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Água foi adicionada à solução e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo para fornecer a tioureia esperada.

Etapa ii)

[00329] A tioureia acima preparada (500 mg, 1,59 mmol, 1 equivalente) foi dissolvida em 150 mL de acetona e 30 mL de MeOH,

$NaHCO_3$ (134 mg, 1,59 mmol, 1 equivalente) e MeI (1,36 g, 9,58 mmol, 6 equivalentes) foram adicionados, a mistura reacional é agitada a 60 ℃ durante 3 horas. Em seguida a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reacional foi em seguida concentrada em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de DCM e MeOH (9/1). Os sólidos foram filtrados, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para fornecer a metilureia esperada.

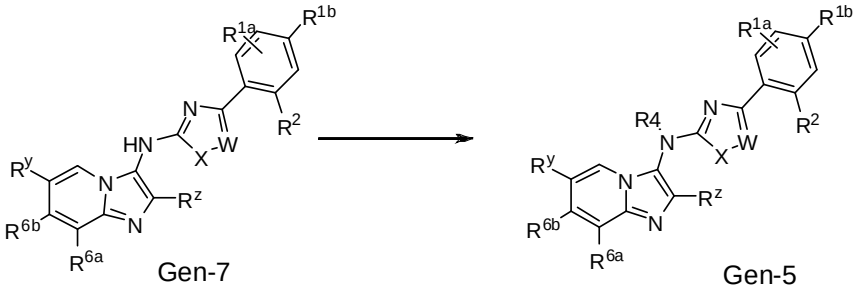
[00330] LC-MS: MW (calculada): 326 (^{79}Br), 328 (^{81}Br); m/z (observada): 327 (^{79}Br M+1), 329 (^{81}Br M+1)

Etapa iii)

[00331] TEA (0,383 mL, 2,75 mmol, 3 equivalentes) foi adicionado a uma solução metiltioureia da acima preparada (300 mg, 0,917 mmol, 1 equivalente) em 10 mL de EtOH, seguido por 4-fluorobenzamidoxima (283 mg, 1,833 mmol, 2 equivalentes), em seguida a mistura reacional foi agitada a 80℃ durante 2 dias. A mistura reacio nal foi extinguida por adição de uma solução de $NaHCO_3$ saturado (100 mL) e extraída com 20 mL de DCM três vezes. As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para fornecer o intermediário Gen-5-ae.

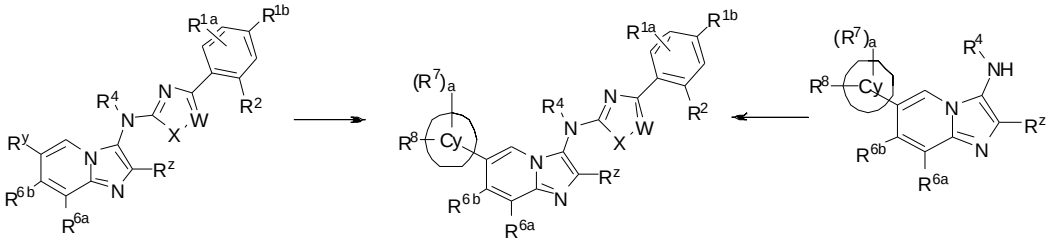
[00332] LC-MS: MW (calculada): 415 (^{79}Br), 417 (^{81}Br); m/z (observada): 416 (^{79}Br M+1), 418 (^{81}Br M+1)

1.2.6.7. Método geral C1



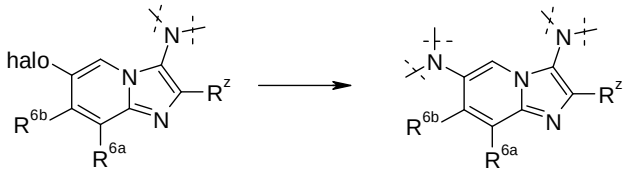
[00333] Intermediários Gen-5 são preparados de intermediários Gen-7 de acordo com o método geral C1 anteriormente descrito

1.2.7. Métodos gerais *F, E1, E4 e E5: Síntese* de *Intermediário Gen-10*



Gen-5 Gen-10 Gen-9

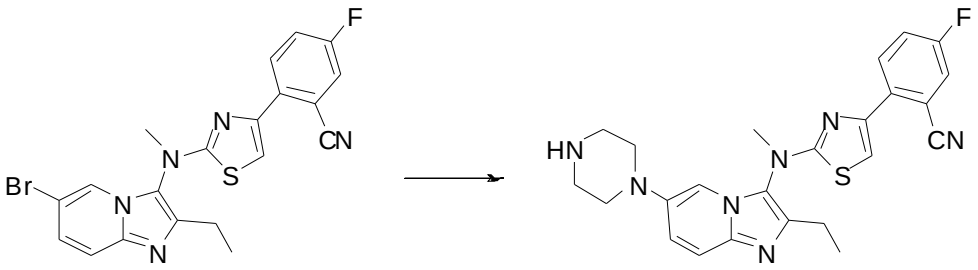
1.2.7.1. Métodos gerais *F1*



1.2.7.1.1. Método geral *F1a*

[00334] A uma solução do derivado de 6-halo-imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em tolueno sob argônio são sucessivamente adicionados a amina correspondente (5 equivalentes), terc-butóxido de sódio (2 equivalentes), e em seguida ligante (0,13 equivalentes) e catalisador de paládio (0,1 equivalente). A mistura reacional é aquecida a 115℃ até a conclusão. Após resfriar para a temperatura ambiente o produto cru é filtrado em Celpure® P65, o resíduo é lavado com EtOAc e o filtrado é em seguida concentrado em vácuo. O produto cru é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado.

1.2.7.1.2. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-10-i: 2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila



[00335] A uma solução de brometo Gen-5-e (300 mg, 0.66 mmol, 1 equivalente) em tolueno (6 mL) sob argônio foram sucessivamente adicionados piperazina (283 mg, 3,28 mmol, 5 equivalentes), terc-butóxido de sódio (126 mg, 1,31 mmol, 2 equivalentes), e em seguida JohnPhos (26 mg, 0,085 mmol, 0,13 equivalentes) e $Pd_2(dba)_3$ (60 mg, 0,065 mmol, 0,1 equivalente). A mistura reacional foi aquecida a 115 ℃ durante 45 minutos. Após resfriar para temperatu ra ambiente o produto cru foi filtrado em Celpure® P65, o resíduo foi lavado com EtOAc e o filtrado foi em seguida concentrado em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH/7 N NH_3 em MeOH: 100/0/0 a 100/8/1) para fornecer o intermediário Gen-10-i.

[00336] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,08 (1 H, dd), 7,50 (1 H, d), 7,46-7,31 (2 H, m), 7,21-7,11 (3 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,06 (8 H, bs), 2,73 (2 H, q), 1,33 (3 H, t).

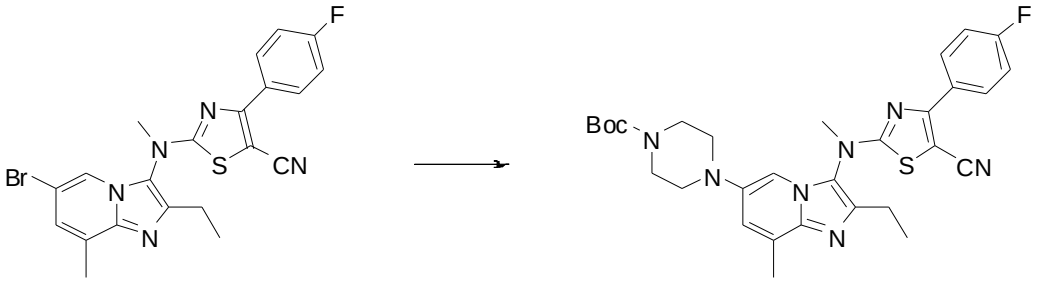
[00337] LC-MS: MW (calculada): 461; m/z MW (observada): 462 (M+1)

1.2.7.1.3. Método geral *F1b*

[00338] A uma solução do derivado de 6-halo-imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em tolueno sob argônio são sucessivamente adicionados a amina correspondente (1,1 a 1,5 equivalentes), terc-butóxido de sódio (1,18 a 2 equivalentes), e em seguida JohnPhos, XantPhos ou DavePhos (0,06 a 0,1 equivalente) e $Pd_2(dba)_3$ (0,02 a 0,05 equivalentes). A mistura reacional é aquecida a 115℃ até a conclusão. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru é filtrado em Celpure® P65, o resíduo é lavado com EtOAc e o filtrado

concentrado em vácuo. O produto cru é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado.

*1.2.7.1.4. S*íntese ilustrativa de *terc-butil éster de ácido 4-(3-{[5-Ciano-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico*

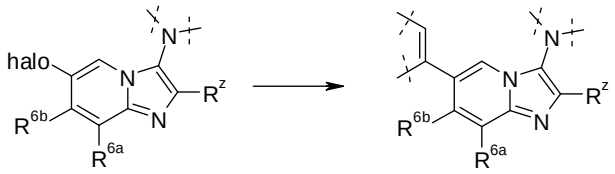


[00339] A uma solução de Intermediário Gen-5-t (24,2 g, 51,5 mmol, 1 equivalente) em tolueno sob argônio foram sucessivamente adicionados N-Boc piperazina (14,4 g, 77,3 mmol, 1,5 equivalentes), terc-butóxido de sódio (9,9 g, 103 mmol, 2 equivalentes), JohnPhos (1,54 g, 5,15 mmol, 0,1 equivalente) e $Pd_2(dba)_3$ (2,36 g, 2,58 mmol, 0,05 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 115 ℃ durante 1 hora. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru foi filtrado em Celpure® P65 e o resíduo dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi também lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptano/EtOAc: 90/10 a 20/80) para fornecer o produto esperado.

[00340] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,16 (2 H, dd), 7,17 (2 H, app t), 6,99 (2 H, bs), 3,62-3,53 (4 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,04-2,93 (4 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,62 (3 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,33 (3 H, t).

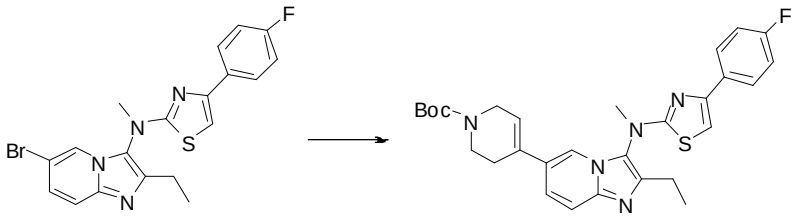
[00341] LC-MS: MW (calculada): 575; m/z MW (observada): 576 (M+1)

1.2.7.2. Método geral *F2*



[00342] A uma solução do brometo Gen-5-b (21,6 g, 45,1 mmol, 1 equivalente) em uma mistura de dioxano/água (300 mL/75 mL) sob argônio foram sucessivamente adicionados carbonato de sódio (14,3 g, 135 mmol, 3 equivalentes), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol an-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (18,1 g, 58,6 mmol, 1,3 equivalentes), e em seguida $Pd(PPh_3)_4$ (3,91 g, 3,38 mmol, 0,075 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 85 ℃ durante 3 horas. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru é filtrado em Clarcel e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado.

1.2.7.3. Síntese ilustrativa de *terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico*

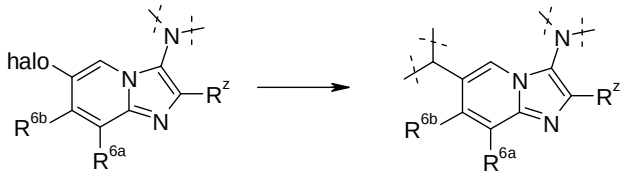


[00343] A uma solução do brometo Gen-5-b (21,6 g, 45,1 mmol, 1 equivalente) em uma mistura de dioxano/água (300 mL/75 mL) mixture sob argônio foram sucessivamente adicionados carbonato de sódio (14,3 g, 135 mmol, 3 equivalentes), o éster borônico correspondente (18,1 g, 58,6 mmol, 1.3 equivalentes), e em seguida $Pd(PPh_3)_4$ (3,91 g, 3,38 mmol, 0,075 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 85 ℃ durante 3 horas até a conclusão. Após resfriar p ara temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada em vácuo. O produto cru foi dividido entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída duas

vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para fornecer o composto esperado.

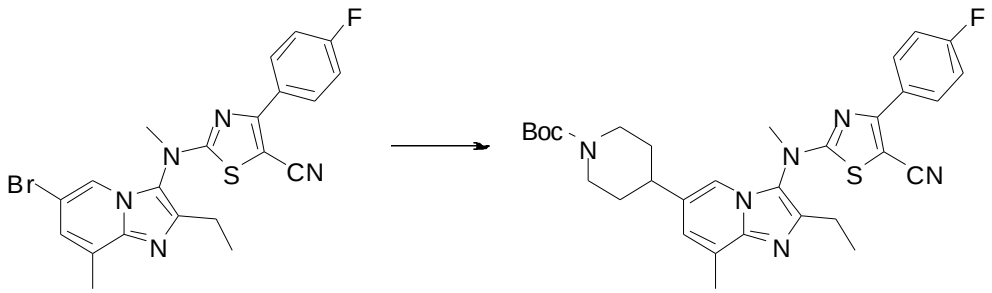
[00344] LC-MS: MW (calculada): 533; m/z MW (observada): 534 (M+1)

1.2.7.4. Método geral *F3*



[00345] A uma solução do derivado de 6-halo-imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em DMA sob argônio são sucessivamente adicionados o iodeto de cobre (0,25 equivalentes), $PdCl_2$dppf (0,1 equivalentes), e uma solução do composto de organozinco correspondente (1,3 equivalentes) em DMA. A mistura reacional é aquecida a 80 ℃ durante 3 horas, em seguida solução adicional do composto de organozinco correspondente (0,6 equivalentes) em DMA é adicionada. Agitação a 80℃ é continuada durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru é filtrado em Celpure® P65, o resíduo é lavado com EtOAc e o filtrado é lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado em vácuo. O produto cru é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado.

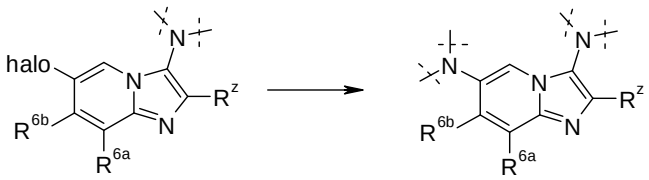
1.2.7.5. Síntese ilustrativa de terc-butil éster de ácido 4-(3-{[5-Ciano-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico



[00346] A uma solução do brometo Gen-5-t (600 mg, 1,28 mmol, 1 equivalente) em DMA (4,4 mL) sob argônio foram sucessivamente adicionados o iodeto de cobre (61 mg, 0,32 mmol, 0,25 equivalentes), $PdCl_2$dppf (93 mg, 0,13 mmol, 0,1 equivalente), e uma solução do composto de organozinco correspondente (preparado de 4-iodo-Boc-piperidina (Corley, et al., 2004)) em DMA (1 M em DMA, 1,66 mL, 1,66 mmol, 1,3 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 80 ℃ durante 3 horas, em seguida solução adicional do composto de organozinco correspondente (0,5 mL, 0,5 mmol, 0,6 equivalentes) em DMA foi adicionada. Agitação a 80℃ foi continuada durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru foi filtrado em Celpure® P65, o resíduo foi lavado com EtOAc e o filtrado lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição de heptanos/EtOAc 100/0 a 50/50) para liberar o composto esperado.

[00347] LC-MS: MW (calculada): 574; m/z MW (observada): 575 (M+1)

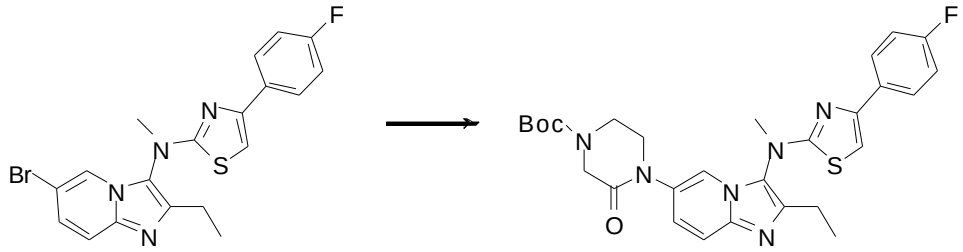
1.2.7.6. Método geral *F4*



[00348] A uma suspensão de derivado de 6-halo-imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente), carbonato de potássio (2 a 3 equivalentes), a amina correspondente (1,2 a 2 equivalentes), e CuI (0,1 a 0,2 equivalentes) em DMF sob argônio, é adicionado trans-1,2-

diaminociclo-hexano (0,2 a 0,4 equivalentes), e em seguida a mistura reacional é aquecida entre 85℃ e 100℃ durante a n oite. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru é filtrado em Celita, e o resíduo é lavado com EtOAc. O filtrado é lavado com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, as duas fases são separadas, e a fase aquosa é lavada duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado .

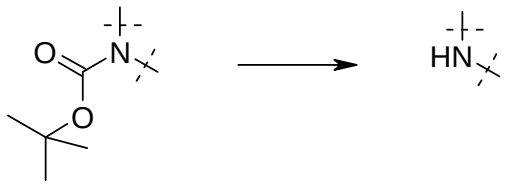
1.2.7.7. Síntese ilustrativa de composto 62: terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



[00349] A uma suspensão de Gen-5-b (600 mg, 1,391 mmol, 1 equivalente), carbonato de potássio (577 mg, 4,173 mmol, 3 equivalentes), terc-butil éster de ácido 3-oxo-piperazina-1-carboxílico (557 mg, 2,78 mmol, 2 equivalentes), e CuI (53 mg, 0,278 mmol, 0,2 equivalentes) em DMF (4 mL) sob argônio, foi adicionado o 1,2-diaminociclohexane (67 µL, 0,56 mmol, 0,4 equivalentes), e em seguida a mistura reacional foi aquecida a 100℃ durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru foi filtrado em celita, e o resíduo foi lavado com EtOAc. O filtrado foi lavado com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, as duas fases foram separadas, e a fase aquosa foi lavada duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

[00350] LC-MS: MW (calculada): 550; m/z MW (observada): 551 (M+1)

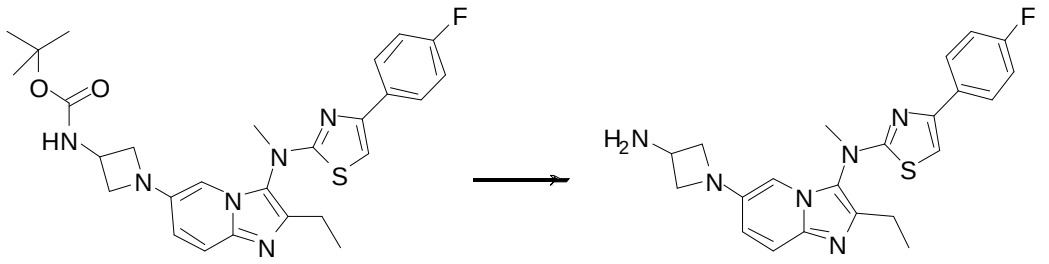
1.2.7.8. Método geral *F5 (remoção de Boc)*



1.2.7.8.1. Método geral *F5a*

[00351] A uma solução da amina protegida por boc (1 equivalente) em DCM é adicionado TFA (10 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a conclusão. Em seguida a mistura reacional é dividida entre DCM e água. A camada aquosa é lavada duas vezes com DCM. Uma solução de Na_2CO_3 saturado é adicionada à camada aquosa até o pH alcançar 8-9 e é extraída com DCM duas vezes. As camadas orgânicas combinadas são em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o intermediário esperado

1.2.7.8.2. Síntese ilustrativa de composto 177: [6-(3-Amino-azetidin-1-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



[00352] Terc-butil éster de ácido [1-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-azetidin-3-il]-carbâmico foi preparado a partir do intermediário Gen-5-b e 3-N-Boc-amino-azetidina usando o método F1b. A uma solução deste composto [(200 mg, 0,383 mmol, 1 equivalente) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (291 µL, 3,827 mmol, 10 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em

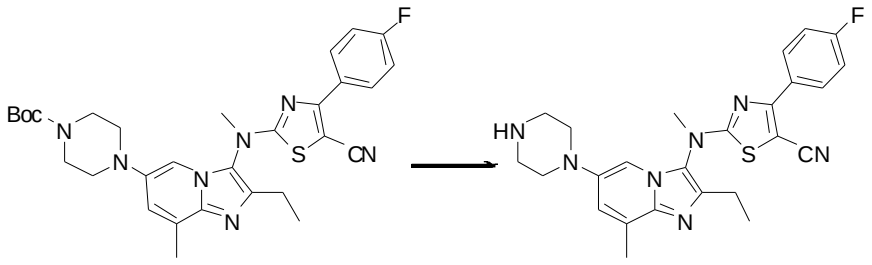
temperatura ambiente durante 2,5 dias, em seguida a mistura reacional foi dividida entre DCM e água. A camada aquosa foi lavada duas vezes com DCM. Uma solução de Na_2CO_3 saturado foi adicionada à camada aquosa até o pH alcançar 8 a 9 e foi extraída com DCM duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o composto esperado.

[00353] LC-MS: MW (calculada): 422; m/z MW (observada): 423 (M+1)

1.2.7.8.3. Método geral *F5b*

[00354] A uma solução da amina protegida por boc (1 equivalente) em MeOH é adicionada a solução de HCl a 2 N em Et_2O ou solução de HCl a 4 M em dioxano ou solução de HCl a 1,25 M em MeOH (6 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a conclusão em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é dividido entre EtOAc e água. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. Uma solução de NaOH a 2N é adicionada à camada aquosa até o pH alcançar 8 a 9 e outra extração com EtOAc é realizada. As camadas orgânicas combinadas são em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o intermediário Gen-10.

1.2.7.8.4. Síntese ilustrativa de composto 1: 2-[(2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila



[00355] Terc-butil éster de ácido 4-(3-{[5-Ciano-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-

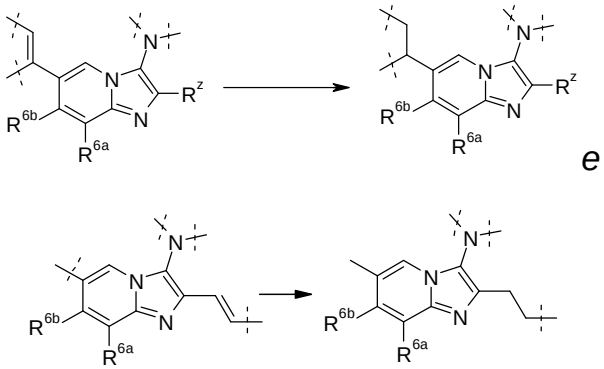
piperazina-1-carboxílico foi preparado a partir do intermediário Gen-5-t usando Boc-piperazina e método F1b.

[00356] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(3-{[5-Ciano-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico (24,4 g, 42 mmol, 1 equivalente) em MeOH (100 mL) foi adicionada uma solução de HCl a 2M em Et_2O (127 mL, 254 mmol, 6 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Uma solução de NaOH a 2 M foi adicionada à camada aquosa até o pH alcançar 8-9 e outra extração com EtOAc foi prealizada. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O sólido foi triturado com heptano (100 mL) em temperatura ambiente durante a noite, filtrado, lavado com heptano e Et_2O, e secado para fornecer o composto esperado.

^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (2 H, dd), 7,18 (2 H, app t), 6,99 (2 H, bs), 3,61 (3 H, s), 3,09-2,98 (8 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,61 (3 H, s), 1,34 (3 H, t).

LC-MS: MW (calculada): 475; m/z MW (observada): 476 (M+1)

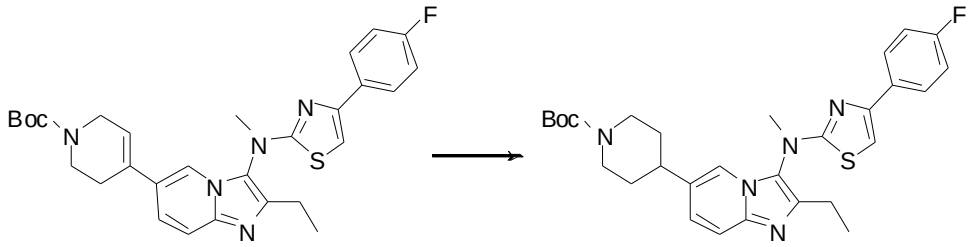
1.2.7.9. Método geral *F6*



[00357] A uma solução do derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em uma mistura THF/MeOH com AcOH (0 a 0,05 equivalente) é adicionado PtO_2 (15%) ou Pd/C (10%). O frasco é

evacuado e recarregado com argônio. Em seguida a reação é evacuada e recarregada com H_2 e agitada em temperatura ambiente sob pressão atmosférica até a conclusão. O produto cru é filtrado através de uma almofada de Clarcel e lavado com MeOH. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

1.2.7.10. Síntese ilustrativa de terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico

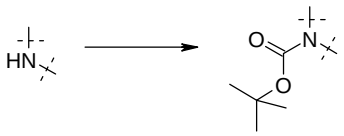


[00358] Terc-butil éster de ácido 4-(2- etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico foi preparado a partir do intermediário Gen-5-b e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila usando o método F2.

[00359] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (60,0 g, 97 mmol, 1 equivalente) em uma mistura de THF (750 mL) e MeOH (750 mL) com AcOH (0,279 mL, 4,83 mmol, 0,05 equivalentes) foi adicionado Pd/C (10,3 g, 9,67 mmol, 0,1 equivalente). O frasco foi evacuado e recarregado com argônio. Em seguida a reação foi evacuada e recarregada com H_2 e agitada em temperatura ambiente sob pressão atmosférica durante a noite. O produto cru foi filtrado através de uma almofada de Clarcel e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

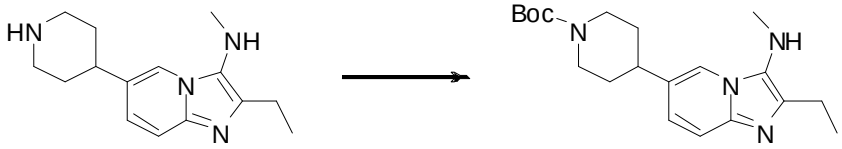
[00360] LC-MS: MW (calculada): 535; m/z MW (observada): 536 (M+1)

1.2.7.11. Método geral *F7*



[00361] A uma solução do derivado de amino em DCM são adicionados TEA (5 equivalentes) em seguida Boc_2O (0,9 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas em seguida diluída com DCM. A camada orgânica é separada e a camada aquosa extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o correspondente intermediário.

1.2.7.12. Síntese ilustrativa de: terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-metilamino-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico



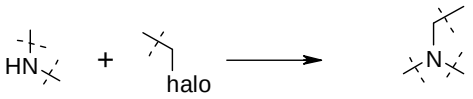
[00362] (2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina é preparado a partir do intermediário Gen-3-b através dos métodos F2 sucessivos (com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol an-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila), F6 e D1.

[00363] A uma solução de (2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina (1,67 g, 4,15 mmol, 1 equivalente) em DCM (35 mL) foram adicionados TEA (2,9 mL, 20,7 mmol, 5 equivalentes) em seguida Boc_2O (815 mg, 3,74 mmol, 0,9 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas em seguida diluída com DCM. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e con-

centradas em vácuo para fornecer o composto esperado.

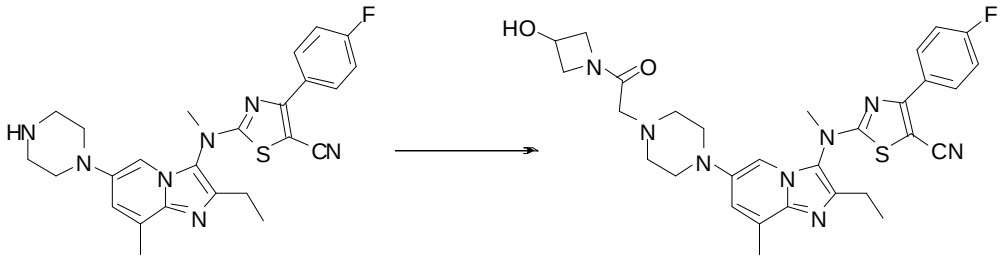
[00364] LC-MS: MW (calculada): 358; m/z MW (observada): 359 (M+1)

1.2.7.13. Método geral *F8*



[00365] A uma solução de derivado de amino (1 equivalente) em MeCN são adicionados carbonato de potássio (2 equivalentes) ou TEA (5 equivalentes) e derivado halogenados Gen-13 (ou produtos comercialmente disponíveis) (1,5 equivalentes). A mistura reacional é aquecida entre 70℃ e refluxo durante 1,5 horas a 6 hor as em seguida resfriada para temperatura ambiente A mistura reacional é extinguida com água e diluída com EtOAc. A camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para liberar o composto esperado. Se o produto é precipitado na mistura reacional a seguinte preparação é usada: após resfriar para temperatura ambiente a mistura reacional é filtrada. O sólido é lavado com MeCN, água e secado em vácuo para fornecer o produto esperado.

1.2.7.14. Síntese ilustrativa de composto 2: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil) amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila



[00366] A uma solução de composto de amina 1 (12,6 g, 27 mmol, 1 equivalente) em 100 mL de MeCN foram adicionados carbonato de potássio (7,3 g, 53 mmol, 2 equivalentes) e Gen13-a (5,2 g, 34 mmol,

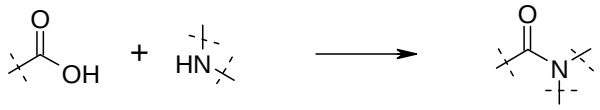
1,3 equivalentes). A mistura reacional foi refluxada durante 5,5 horas em seguida resfriada para temperatura ambiente e agitada durante 40 horas. O produto cru foi filtrado e lavado com MeCN. O precipitado coletado foi em seguida suspenso em 300 mL de água, agitado durante 1 hora, filtrado, e finalmente lavado com água e MeCN. O sólido obtido foi secado em vácuo durante 48 horas para fornecer o composto 2.

[00367] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 - 8,12 (2 H, m), 7,22 - 7,13 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,68 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd), 4,26 (1 H, dd), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 3,88 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,52 (1 H, m), 3,14 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,70 - 2,62 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)

[00368] LC-MS: MW (calculada): 588; m/z MW (observada): 589 (M+1)

1.2.7.15. Métodos gerais *F9*

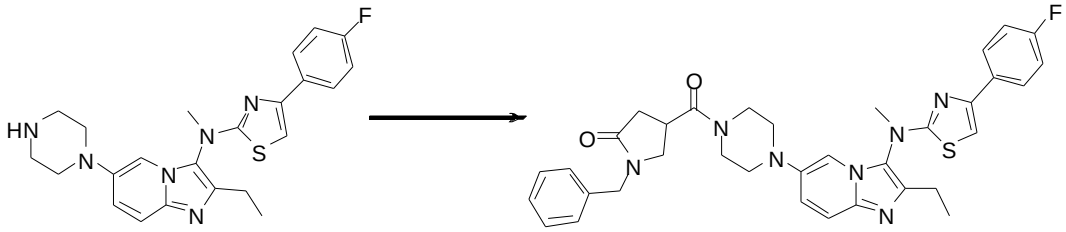
1.2.7.15.1. Método geral *F9a*



[00369] A uma solução de ácido (1,1 equivalentes) em DCM são adicionados HOBT (1,2 equivalentes) e EDC.HCl (1.2 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos, em seguida solução preparada de amina (1 equivalente) em DCM com TEA (3 equivalentes) é adicionada. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a conclusão, em seguida água e uma solução de HCl a 1 M são adicionados, a camada aquosa é extraída com DCM, a camada orgânica é lavada com uma solução de Na_2CO_3 saturado, e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

1.2.7.15.2. Síntese ilustrativa de composto 205: 1-Benzil-4-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-

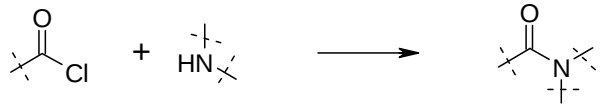
piperazina-1-carbonil]-pirrolidin-2-ona



[00370] A uma solução de ácido 1-benzil-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (38 g, 0,173 mmol, 1,1 equivalentes) em DCM (3 mL) foram adicionados HOBT (25 mg, 0,188 mmol, 1,2 equivalentes) e EDC.HCl (36 mg, 0,188 mmol, 1,2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos em seguida Gen-10-e (80 mg, 0,157 mmol, 1 equivalente) dissolvida em DCM (1 mL) com TEA (65 µL, 0,471 mmol, 3 equivalentes) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida água e uma solução de HCl a 1 M foram adicionada, a camada aquosa foi extraída com DCM, a camada orgânica foi lavada com uma solução de Na_2CO_3 saturada, e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 205

[00371] LC-MS: MW (calculada): 637; m/z MW (observada): 638 (M+1)

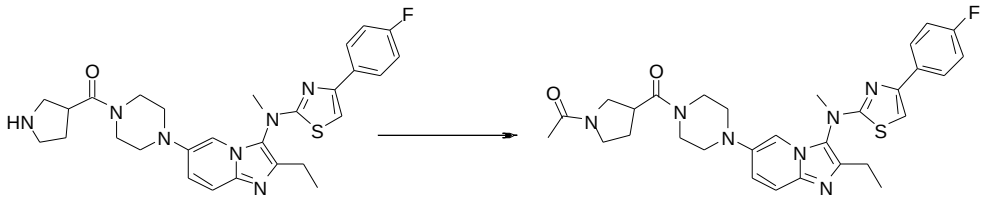
1.2.7.15.3. Método geral *F9b*



[00372] A uma solução de amina (1 equivalente) em DCM são adicionados TEA (4 a 5 equivalentes) seguido por derivado de cloreto de acila (1,2 a 2 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a conclusão, em seguida é extinguida com água e a camada aquosa é extraída com DCM duas vezes. A camada orgânica é lavada com água, e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-

gel para fornecer o composto esperado.

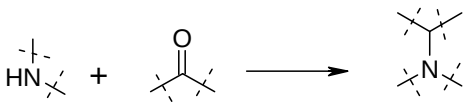
1.2.7.15.4. Síntese ilustrativa de composto 48: 1-{3-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona



[00373] A uma solução de composto 47 (30 mg, 0,049 mmol, 1 equivalente) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (34 µL, 0,247 mmol, 5 equivalentes) seguido por cloreto de acetila (7 µL, 0,099 mmol, 2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida extinguida com água e a camada aquosa foi extraída com DCM duas vezes. A camada orgânica foi lavada com água, e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 48

[00374] LC-MS: MW (calculada): 575; m/z MW (observada): 576 (M+1)

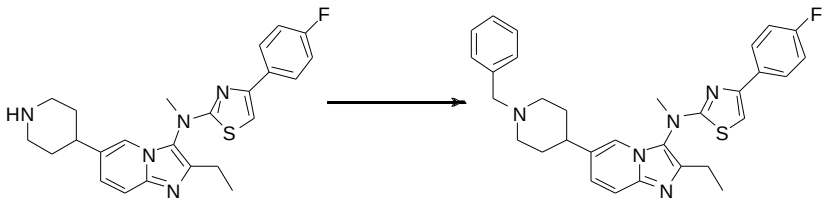
1.2.7.16. Método geral *F10*



[00375] A uma solução da amina apropriada (1,0 equivalentes) em MeOH são adicionados TEA (0 a 3 equivalentes), ácido acético se necessário (0 a 3 equivalentes) e o aldeído ou cetona (1,5 a 2 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos em seguida $NaBH_3CN$ (1,5 a 3 equivalentes) é adicionado. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em uma mistura de DCM e água, as duas fases são separadas e a fase aquosa

é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de Na_2CO_3 saturado, e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

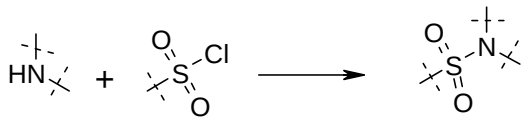
1.2.7.17. Síntese ilustrativa de composto 217: [6-(1-Benzil-piperidin-4-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



[00376] A uma solução de amina Gen-10-c (40 mg, 0,085 mmol, 1,0 equivalentes) em MeOH (2 mL) foram adicionados TEA (35 µL, 0,254 mmol, 3 equivalentes) e o benzaldeído (17 µL, 0,169 mmol, 2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos em seguida $NaBH_3CN$ (158 mg, 0,254 mmol, 3 equivalentes) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de DCM e água, as duas fases foram separadas e a fase aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de Na_2CO_3 saturado, e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 217.

[00377] LC-MS: MW (calculada): 525; m/z MW (observada): 526 (M+1)

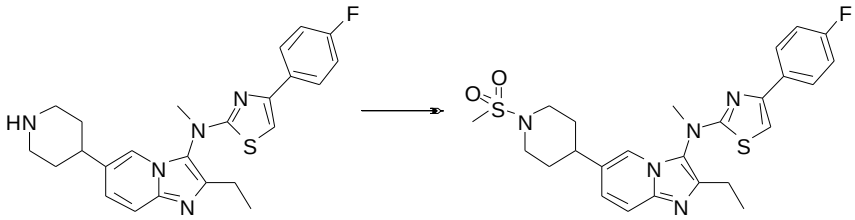
1.2.7.18. Método geral *F11*



[00378] A uma solução da amina apropriada (1 equivalente) em

DCM a 0℃ são adicionados TEA (3 equivalentes) e cl oreto de sulfonila (1,3 a 2 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a conclusão. O produto cru é extinguido com água e diluído com DCM, a camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

1.2.7.19. Síntese ilustrativa de composto 80: N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina

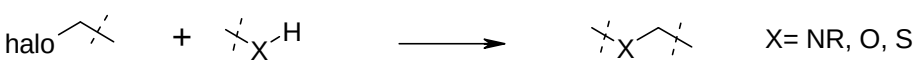


[00379] A uma solução da amina previamente preprada Gen-10-c (2,9 g, 6,7 mmol, 1 equivalente) em DCM a 0℃ foram adicionados TEA (2,8 mL, 20,1 mmol, 3 equivalentes) e cloreto de mesila (1,03 mL, 13,3 mmol, 2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O produto cru foi extinguido com água e diluído com DCM, a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição de DCM/MeOH 90/10) para fornecer o composto 80.

[00380] LC-MS: MW (calculada): 513; m/z MW (observada): 514 (M+1)

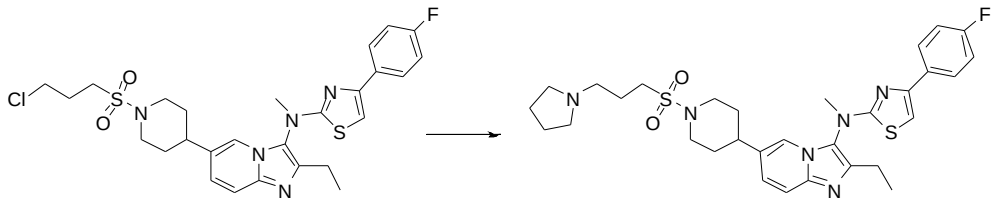
1.2.7.20. Métodos gerais *F12*

1.2.7.20.1. Métodos gerais *F12a*



[00381] A uma solução do nucleófilo correspondente (2 a 6 equivalentes) em THF ou DMF são adicionados NaI ou KI (cat) e grupo halogenoalquila contendo derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina Gen-10 (1 equivalente). Quando a amina nucleófila correspondente como um cloridrato, a amina é pré-misturada com K_2CO_3 (5 a 6 equivalentes) no solvente durante 10 minutos antes da adição do catalisador e do grupo halogenoalquila contendo derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina. A mistura reacional é aquecida entre 80℃ e 150℃ sob irradiação por micro-ondas ou em condições térmicas durante 1,5 a 3 horas. Após resfriar, água e EtOAc são adicionados à mistura reacional, a camada aquosa é extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

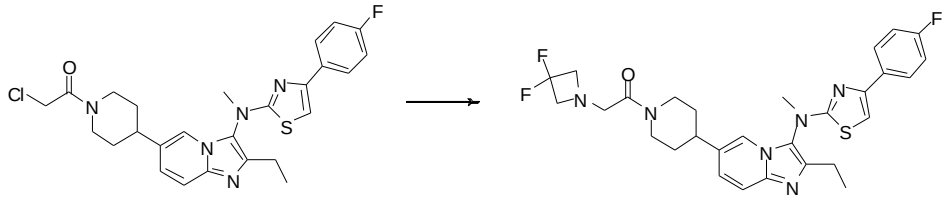
1.2.7.20.2. Síntese ilustrativa de composto 89: {2-etil-6-[1-(3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-imidazo [1,2-a] piridin-3-il}-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



[00382] A uma solução da pirrolidina (36 µL, 0,434 mmol, 5 equivalentes) em THF (3 mL) foram adicionados NaI (2 mg, cat) e Composto 86 (50 mg, 0,087 mmol, 1 equivalente). A mistura reacional foi aquecida a 150℃ sob irradiação por micro-ondas durante 2 horas. Após resfriar, água e EtOAc foram adicionados à mistura reacional, a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 89.

[00383] LC-MS: MW (calculada): 610; m/z MW (observada): 611 (M+1)

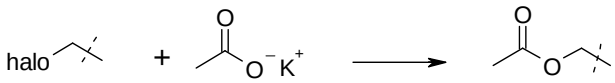
1.2.7.20.3. Síntese ilustrativa de composto 131: {2-(3,3-Diflúor-azetidin-1-il)-1-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidin-1-il]-etanona



[00384] A uma solução do cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (40 mg, 0,31 mmol, 2 equivalentes) em DMF (1,5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (111 mg, 0,80 mmol, 5 equivalentes), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida KI (4 mg, cat) e o 2-Cloro-1-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidin-1-il]-etanona (1 equivalente) foram adicionados. A mistura reacional é aquecida a 80℃ em condições térmicas durante 2 horas. Após resfriar, água e EtOAc foram adicionados à mistura reacional, a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 131.

[00385] LC-MS: MW (calculada): 568; m/z MW (observada): 569 (M+1)

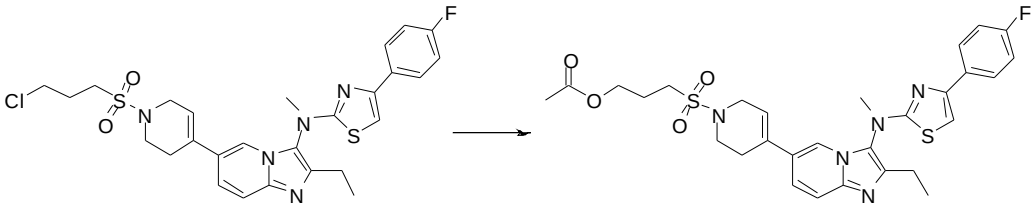
1.2.7.20.4. Métodos gerais *F12b*



[00386] A uma solução do grupo halogenoalquila contendo derivado imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) em DMF é adicionado acetato de potássio (3 equivalentes), a mistura reacional é aquecida a 90 ℃ durante 4 horas durante a noite. Após resfria r, água e EtOAc

são adicionados à mistura reacional, a camada aquosa é extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

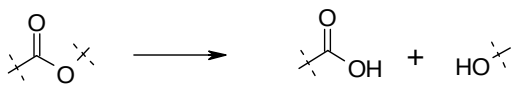
1.2.7.20.5. Síntese ilustrativa de composto 74: 3-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-sulfonil]-propil éster de ácido acético



[00387] A uma solução da {6-[1-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il]-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il}-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina (105 mg, 0,183 mmol, 1 equivalente) em DMF (3 mL) foi adicionado acetato de potássio (54 mg, 0,549 mmol, 3 equivalentes), a mistura reacional foi aquecida a 90 ℃ durante 4 horas. Após resfriar, água e EtOAc foram adicionados à mistura reacional, a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 74.

[00388] LC-MS: MW (calculada): 597; m/z MW (observada): 598 (M+1)

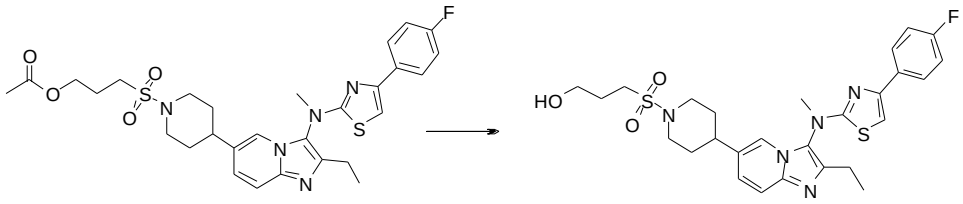
1.2.7.21. Método geral *F13*



[00389] A uma solução do éster correspondente (1 equivalente) em EtOH ou uma mistura de THF/água é adicionado um excesso de uma solução de NaOH 1 N ou LiOH (5 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concen-

trada em vácuo e o resíduo é dissolvido em uma mistura de DCM e água. A camada aquosa é extraída com DCM duas vezes, As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

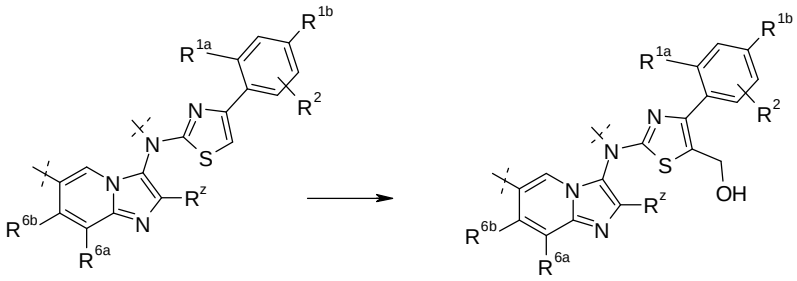
1.2.7.22. Síntese ilustrativa de composto 94: 3-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-sulfonil]-propan-1-ol



[00390] A uma solução do composto 93 (1,14 g, 1,901 mmol, 1 equivalente) em EtOH (15 mL) foi adicionado um excesso de uma solução de NaOH 1 N (10 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de DCM e água. A camada aquosa foi extraída com DCM duas vezes, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 94.

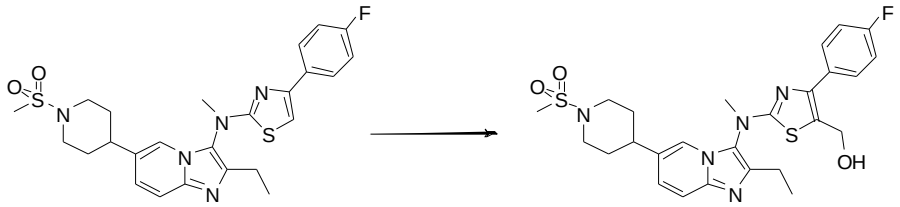
[00391] LC-MS: MW (calculada): 557; m/z MW (observada): 558 (M+1)

1.2.7.23. Método geral *F14*



[00392] A uma solução de derivado de tiazol (1 equivalente) em THF são adicionados formaldeído (48 equivalentes), TEA (5,9 equivalentes) e água. A mistura reacional é aquecida para 140℃ sob irradiação por micro-ondas durante 2,5 horas. A mistura de produto cru é extinguido com água e uma solução de NH_3 aquoso. A camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para liberar o composto esperado.

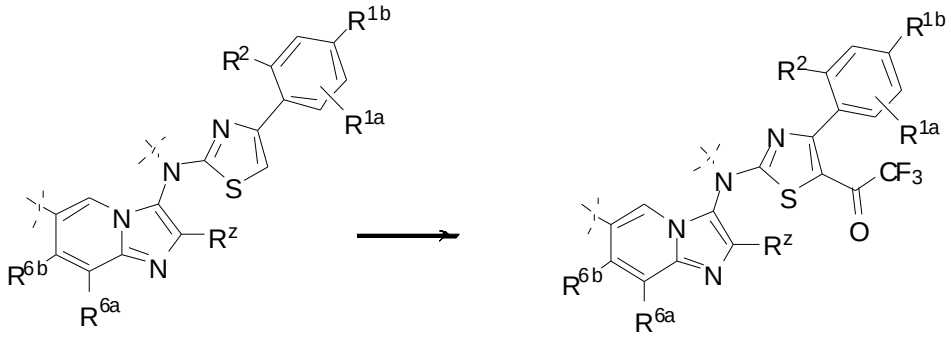
1.2.7.24. Síntese ilustrativa de composto 147: (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)metanol



[00393] A uma solução de composto 80 (500 mg, 0,97 mmol, 1 equivalente) em THF (3,5 mL) foram adicionados formaldeído (37% em água, 3,5 mL, 47 mmol, 48 equivalentes), TEA (800 µL, 5,75 mmol, 5,9 equivalentes) e água (3,5 mL). A mistura reacional foi aquecida para 140℃ sob irradiação por micro-ondas durante 2 ,5 horas. A mistura crua foi extinguida com água e uma solução aquosa de NH_3. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 97/3) para fornecer o composto 147.

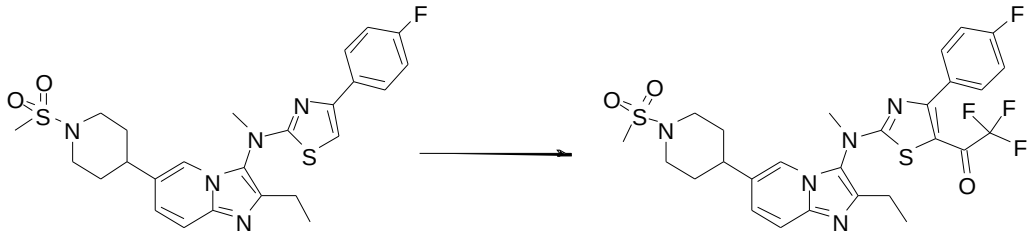
[00394] LC-MS: MW (calculada): 543; m/z MW (observada): 544 (M+1)

1.2.7.25. Método geral *F15*



[00395] A uma solução de derivado de tiazol (1 equivalente) em piridina a 0℃ é lentamente adicionado anidrido trifluoroacético (6 equivalentes). A mistura reacional é agitada a 0 ℃ durante 1 hora em seguida dividida entre DCM e água. A fase orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

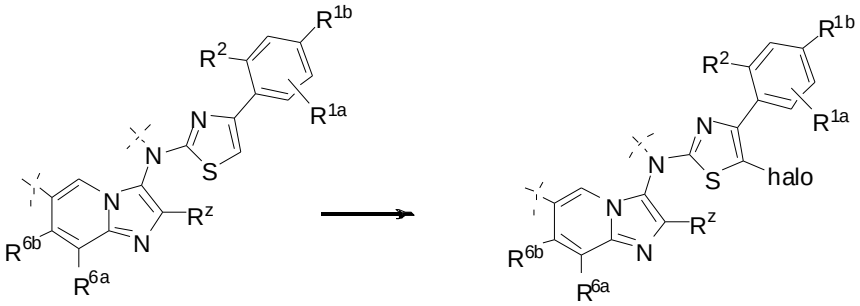
1.2.7.26. Síntese ilustrativa de composto 160: 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona



[00396] A uma solução de composto 80 (80 mg, 0,16 mmol, 1 equivalente) em piridina (5 mL) a 0℃ foi lentamente adicionado anidrido trifluoroacético (150 µL, 0,93 mmol, 6 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 0℃ durante 1 horas em seguida dividida entre DCM e água. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para fornecer o composto 160.

[00397] LC-MS: MW (calculada): 609; m/z MW (observada): 610 (M+1)

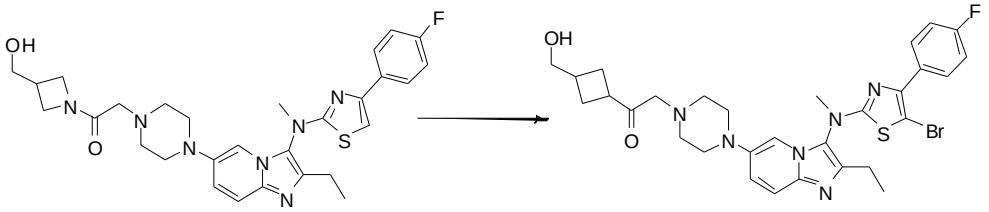
1.2.7.27. Métodos gerais *F16*



1.2.7.27.1. Método geral *F16a*

[00398] A uma solução de derivado de tiazol (1 equivalente) em DCM é adicionado brometo suportado por polímero (1,1 equivalentes). A mistura é agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura crua é filtrada, o resíduo é lavado com DCM e MeOH. O filtrado é concentrado em vácuo, em seguida diluído com DCM, lavado com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado em vácuo para fornecer o composto esperado.

1.2.7.27.2. Síntese ilustrativa de 2-[4-(3-{[5-Bromo-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroximetil-ciclobutil)-etanona



[00399] A uma solução de composto 34 (200 mg, 0,36 mmol, 1 equivalente) em DCM (7,5 mL), foi adicionado brometo suportado por polímero (1,2 a 1,8 mmol/g, 244 mg, 0,39 mmol, 1,1 equivalentes). A mistura foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura crua foi filtrada; o resíduo foi lavado com DCM e MeOH. O filtrado foi concentrado em vácuo, em seguida diluído com

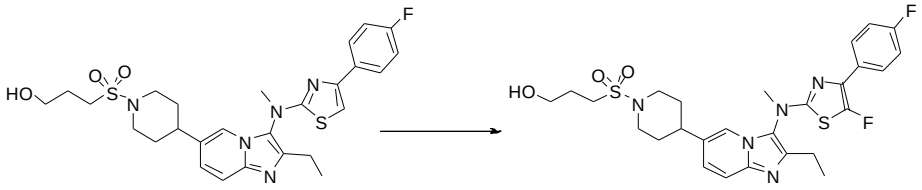
DCM, lavado com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado em vácuo para fornecer o composto esperado.

[00400] LC-MS: MW (calculada): 641 (^{79}Br), 643 (^{81}Br); m/z MW (observada): 642(^{79}Br M+1), 644(^{81}Br M+1)

1.2.7.27.3. Método geral *F16b*

[00401] A uma solução de derivado de tiazol (1 equivalente) em MeCN é adicionado flúor seleto (1,2 equivalentes) em porções. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas a 2 dias. A mistura crua é concentrada em vácuo, o resíduo é dissolvido em mistura de EtOAc e água. A camada aquosa é extraída com EtOAc duas vezes, As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, em seguida salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto esperado.

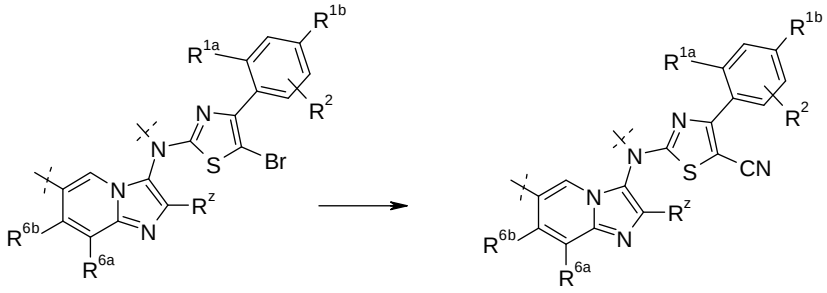
1.2.7.27.4. Síntese ilustrativa de composto 95: 3-[4-(2-etil-3-{[5-flúor-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidina-1-sulfonil]-propan-1-ol



[00402] A uma solução de composto 94 (90 mg, 0,161 mmol, 1 equivalente) em MeCN (5 mL) foi adicionado flúor seleto (69 mg, 0,194 mmol, 1,2 equivalentes) em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura crua é concentrada em vácuo, o resíduo foi dissolvido em mistura de EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 95.

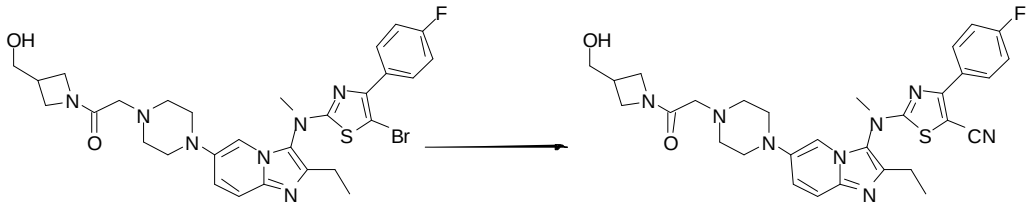
[00403] LC-MS: MW (calculada): 575; m/z MW (observada): 576 (M+1)

1.2.7.28. Método geral *F17*



[00404] A uma solução do brometo acima preparado (1 equivalente) em piridina é adicionado cianeto de cobre (5 equivalentes). A mistura é aquecida para 160℃ sob irradiação por micro-ondas durante 2 horas. A mistura crua é extinguida com água e uma solução aquosa a NH_3, e diluída em EtOAc. A camada orgânica é separada, a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel ou LC-MS preparativa para fornecer o composto esperado.

1.2.7.29. Síntese ilustrativa de composto 139: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil) amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila

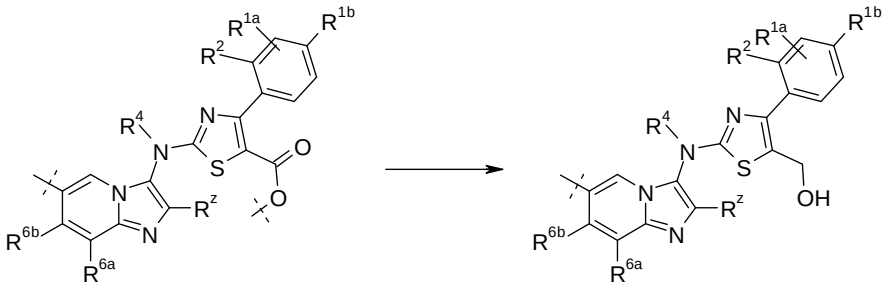


[00405] O derivado de bromo (128 mg, 0,20 mmol, 1 equivalente), obtido por bromação de composto 34 pelo método geral F16a, foi dissolvido em piridina (3 mL), em seguida cianeto de cobre (89 mg, 1 mmol, 5 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 160℃ sob irradiação por micro-ondas durante 2 horas. A mistura crua foi extinguida com água e uma solução de NH_3 aquosa, e diluída em

EtOAc. A camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por preparative LC-MS para fornecer o composto 139.

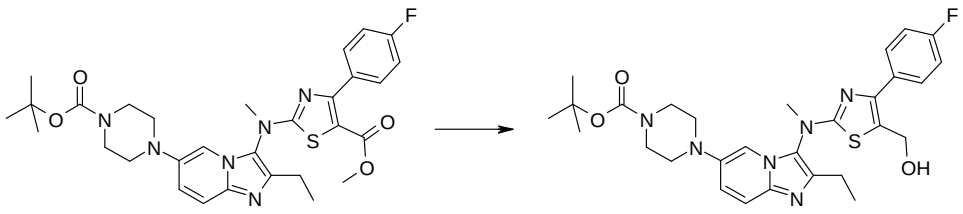
[00406] LC-MS: MW (calculada): 588; m/z MW (observada): 589 (M+1)

1.2.7.30. Método geral *F18*



[00407] A uma solução de derivado de éster (1 equivalente) em THF anidroso a 0℃ é adicionado $LiBH_4$ (2 M em THF, 5 equivalentes). A mistura reacional é deixada aquecer para temperatura ambiente em seguida agitada durante a noite a 80℃. Hidato de sulfato de sódio sólido é adicionado e a mistura é mantida agitando durante 10 minutos. A mistura reacional é em seguida filtrada e o sólido é enxaguado com THF. O filtrado é concentrado para fornecer o derivado de hidroximetila que pode ser usado no estado em que se encontra na etapa seguinte ou purificado por cromatografia.

1.2.7.31. Síntese ilustrativa de *terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-5-hidroximetil-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico*

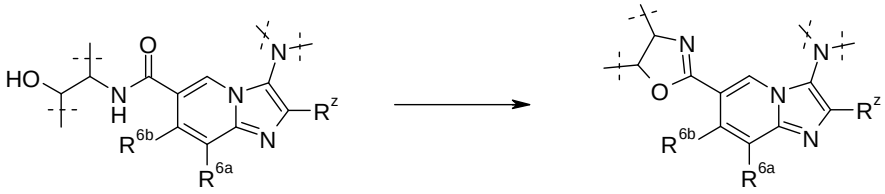


[00408] A uma solução de Intermediário Gen-10-ag (723 mg, 1.22

mmol, 1 equivalente) em THF anidroso (12 mL) a 0℃ foi adicionado $LiBH_4$ (2 M em THF, 3 mL, 6,1 mmol, 5 equivalentes). A mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente em seguida agitada durante a noite a 80℃. Hidrato de sufato de s ódio sólido foi adicionado e a mistura foi mantida agitando durante 10 minutos. A mistura reacional foi em seguida filtrada e o sólido enxaguado com THF. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto esperado usado no estado em que se encontra na etapa seguinte.

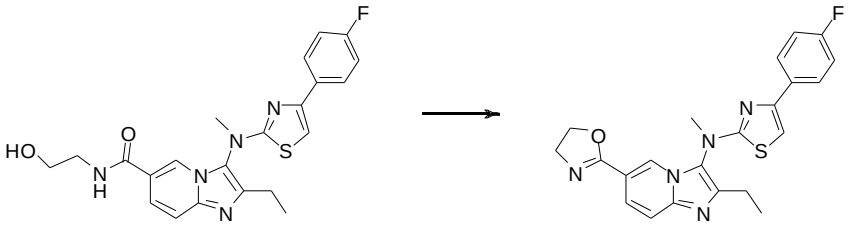
[00409] LC-MS: MW (calculada): 566; m/z (observada): 567 (M+1)

1.2.7.32. Método geral *F19: Síntese geral de derivado de oxazolina*



[00410] Derivado de (2-hidróxi-etil)-amida de ácido 3-amino-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico é preparado a partir do intermediário Gen-5 (com R^y=CO_2R) e derivado de 2-etanolamina por meio de métodos sintéticos gerais sucessivos F13 e F9a. Ao derivado de (2-hidróxi-etil)-amida de ácido 3-amino-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico preparado a partir do intermediário Gen-5-aa com a amina desejada por meio de métodos sintéticos gerais sucessivos F13 e F9a (1 equivalente) em DCM anidroso são adicionados trifenilfosfina (1,5 equivalentes) e DDQ (1,5 equivalentes). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 0,5 horas em seguida o solvente é evaporado. O produto cru é purificado por cromatografia para fornecer o composto esperado.

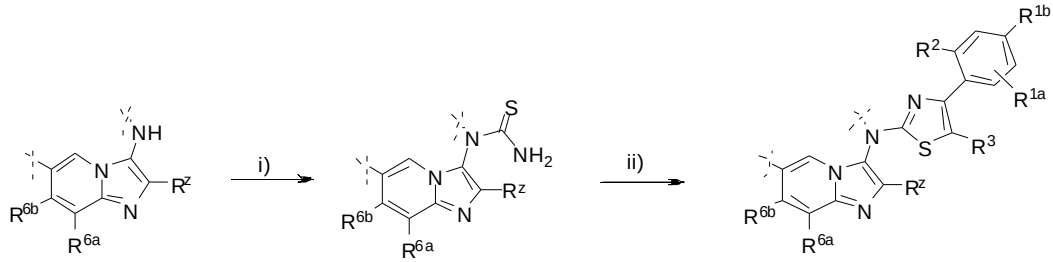
1.2.7.33. Síntese ilustrativa de composto 240: [6-(4,5-Di-hidro-oxazol-2-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



[00411] A uma solução de 3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)-2-etil-N-(2-hidroxietil)imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxamida (40 mg, 0,09 mmol, 1 equivalente), preparado a partir do intermediário Gen-5-aa e etanolamina por meio de métodos sintéticos gerais sucessivos F13 e F9a) em DCM (1,5 mL), foram adicionados trifenilfosfina (35 mg, 0,13 mmol, 1,5 equivalentes) e DDQ (30 mg, 0,13 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 horas e em seguida concentrada. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para fornecer o composto 240.

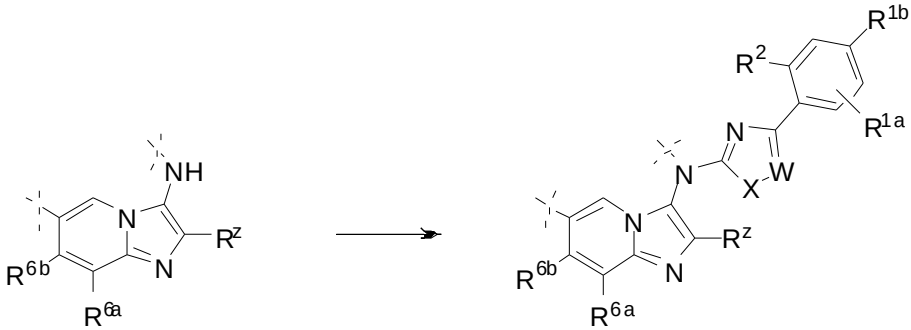
[00412] LC-MS: MW (calculada): 437; m/z (observada): 438(M+1)

1.2.7.34. Método geral *E1*



[00413] Intermediários Gen-10 são preparados de intermediários Gen-9 de acordo com o método geral E1 anteriormente descrito.

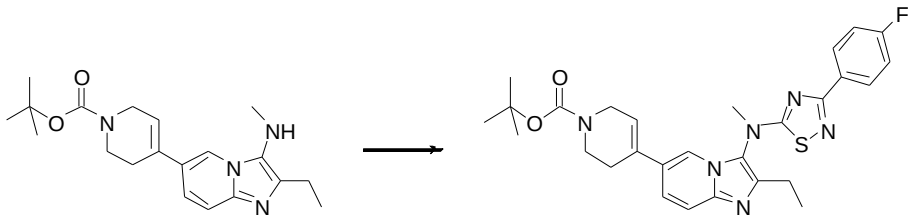
1.2.7.35. Método geral *E4*



[00414] A uma solução anteriormente desgaseificada de derivado

de halogeno heteroarila (1 equivalente), o derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1,2 equivalentes), carbonato de césio (3 equivalentes), e Xantphos (0,15 equivalentes) em dioxano sob argônio é adicionado $Pd(OAc)_2$ (0,2 equivalentes). A mistura reacional é aquecida para refluxo até a conclusão. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura reacional é dividido entre água e EtOAc e as camadas separada. A camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado .

1.2.7.36. Síntese ilustrativa de *terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[3-(4-flúor-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico*

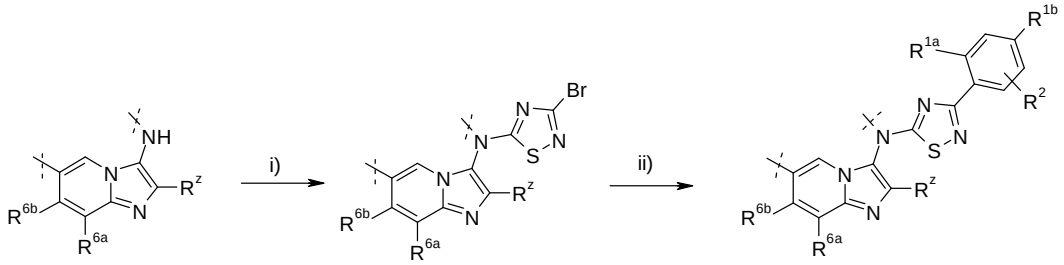


[00415] A uma solução anteriormente desgaseificada de 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol (800 mg, 3,73 mmol, 1 equivalente), amina Gen-9-c (1,57 g, 4,41 mmol, 1,2 equivalentes), carbonato de césio (3,64 g, 11,2 mmol, 3 equivalentes), e Xantphos (323 mg, 0,56 mmol, 0,15 equivalentes) em dioxano (20 mL) sob argônio foi adicionado $Pd(OAc)_2$ (167 mg, 0,74 mmol, 0,2 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida para refluxo durante 3 horas. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura reacional foi dividida entre água e EtOAc e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, Na_2SO_4 secado, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptano/EtOAc: 80/20 a 40/60) para fornecer o composto esperado.

[00416] LC-MS: MW (calculada): 534; m/z MW (observada): 535

(M+1)

1.2.7.37. Método geral *E5*



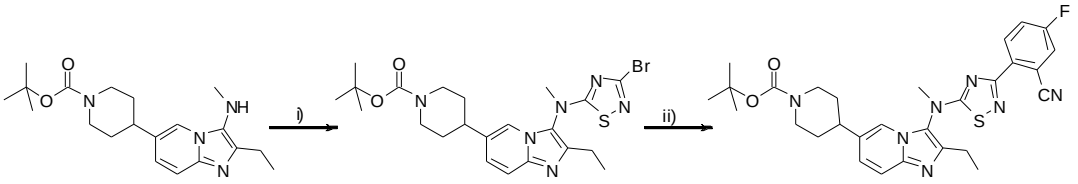
Etapa i

[00417] Uma solução de derivado de imidazo [1,2-a] piridina-3-ilamina (1 equivalente) e 3-Bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (3,3 equivalentes) em MeCN (2,5 mL) sob argônio em um tubo selado é aquecido a 90℃ durante a noite. Após resfriar para temperat ura ambiente a mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel.

Etapa ii

[00418] A uma solução do derivado de bromo acima preparado (1 equivalente) em uma mistura dioxano/água sob argônio são adicionados fluoreto de césio (2,1 equivalentes), o derivado de ácido aril borônico correspondente (1,2 equivalentes), e em seguida $PdCl_2$(P -tBu_2(p-NMe_2Ph))$_2$ (0,1 equivalente). A mistura reacional é aquecida a 80 ℃ durante 48 horas. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura reacional é dividida entre água e EtOAc e as camadas separada. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, Na_2SO_4 secado, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru é purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o intermediário esperado.

1.2.7.38. Síntese ilustrativa de terc-butil éster de ácido 4-(3-{[3-(2-Ciano-4-flúor-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amino}-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico



Etapa i

[00419] Uma solução de Intermediário Gen-9-d (500 mg, 1,40 mmol, 1 equivalente) e 3-Bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (917 mg, 4,61 mmol, 3,3 equivalentes) em MeCN (2, mL) sob argônio em um tubo selado foi aquecida a 90℃ durante a noite. Após re sfriar para temperatura ambiente a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 96/4) para fornecer o composto esperado.

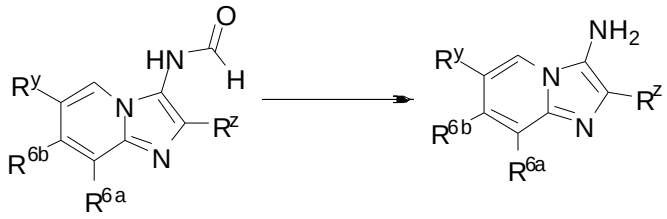
[00420] LC-MS: MW (calculada): 520 (^{79}Br), 522 (^{81}Br); m/z MW (observada): 521 (^{79}Br M+1), 523 (^{81}Br M+1)

Etapa ii

[00421] A uma solução de brometo obtido previamente em Etapa i) (120 mg, 0,23 mmol, 1 equivalente) em uma mistura dioxano/água (1,1 / 0,68 mL) sob argônio foram adicionados fluoreto de césio (73 mg, 0,48 mmol, 2,1 equivalentes), ácido 2-ciano-4-fluorobenzenoborônico, pinacol éster (69 mg, 0,28 mmol, 1,2 equivalentes), e em seguida $Pd(P\text{-}tBu_2(p\text{-}NMe_2Ph))_2$ (16 mg, 0,022 mmol, 0.1 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 80 ℃ durante 48 hora s. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura reacional foi dividida entre água e EtOAc e as camadas separada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 96/4) para fornecer o composto esperado.

[00422] LC-MS: MW (calculada): 561; m/z MW (observada): 562 (M+1)

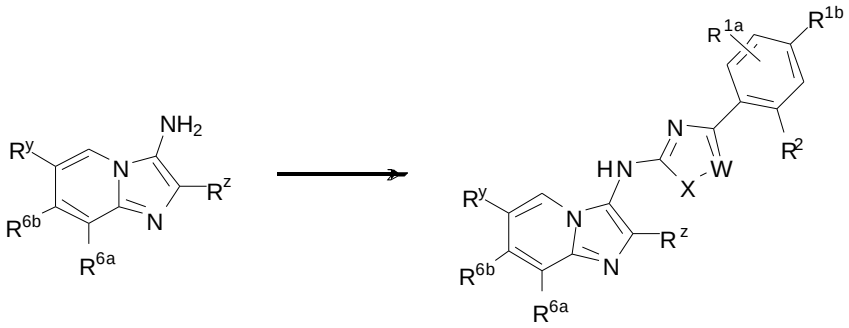
1.2.8. Método geral D1: Síntese de *Intermediário Gen-6*



Gen-2 Gen-6

[00423] Intermediários Gen-6 são preparados de intermediários Gen-2 de acordo com o método geral D1 anteriormente descrito.

1.2.9. Métodos gerais *E1 ou H1: Síntese de Intermediário Gen-7*

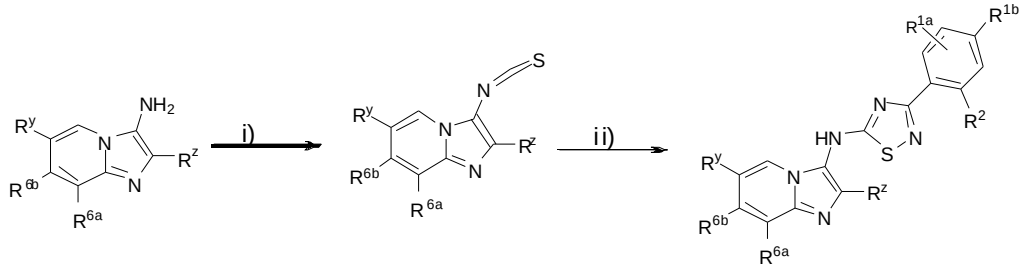


Gen-6 **Gen-7**

1.2.9.1. Método geral *E1*

[00424] Intermediários Gen-7 são preparados de intermediários Gen-6 de acordo com o método geral E1 anteriormente descrito

1.2.9.2. Método geral *H1*



Gen-6 **Gen-7**

Etapa i

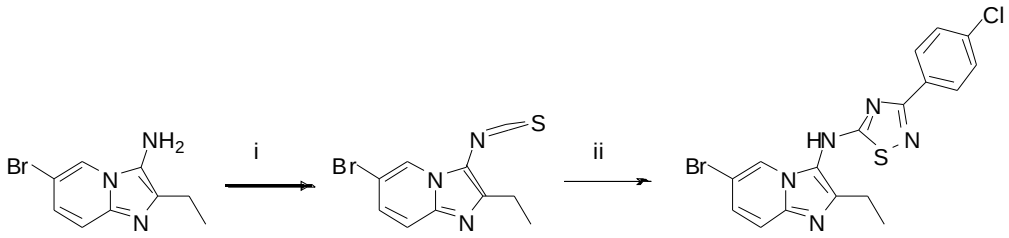
[00425] A uma solução do intermediário correspondente (1 equivalente) em DCM a 0℃ são adicionados carbonatos de cálcio (3 equivalentes) e alguns minutos depois tiofosgênio (1,2 equivalentes). A mistura reacional é agitada a 0 ℃ durante 3,5 horas e em seguida extingui-

da com água. As camadas são separadas. A fase aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo para fornecer o isotiocianato esperado.

Etapa ii

[00426] A uma solução do isotiocianato acima preparado (1 equivalente) em DMF são adicionados DIPEA (1,1 equivalentes) e em seguida o cloridrato de benzamidina correspondente (1 equivalente). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante a noite. DIAD (1,1 equivalentes) é adicionada e a mistura resultante é aquecida a 80 °C durante 45 minutos. Agitação é continuad a em temperatura ambiente durante 3 horas em seguida água e EtOAc foram adicionados. As camadas são separadas. A fase aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel e fornecer o intermediário Gen-7

1.2.9.3. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-7-a: (6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amina



Etapa i

[00427] A uma suspensão de sal de cloridrato de Intermediário Gen-6-a (530 mg,1,92 mmol, 1 equivalente) em DCM (7 mL) a 0°C foram adicionados carbonato de cálcio (799 mg, 5,75 mmol, 3 equivalentes) e alguns minutos depois tiofosgênio (176 µL, 2,30 mmol, 1,2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 3,5 horas em

seguida extinguida com água. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo para fornecer isotiocianato de 6-Bromo-2-etil-3-isotiocianato-imidazo [1,2-a] piridina.

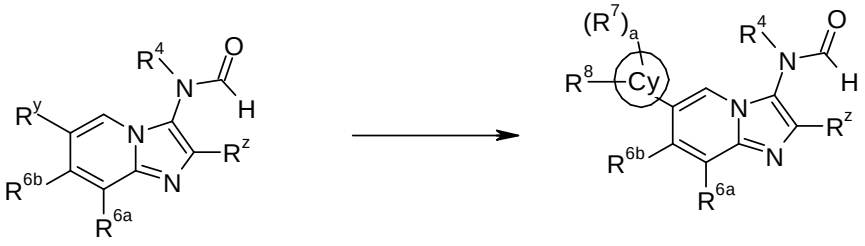
[00428] LC-MS: MW (calculada): 281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br); m/z MW (observada): 282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)

Etapa ii

[00429] A uma solução do isotiocianato acima preparado (305 mg,1,08 mmol, 1 equivalente) em DMF (6 mL) foram adicionados DIPEA (207 µL, 1,19 mmol, 1,1 equivalentes) e em seguida cloridrato de 4-cloro-benzamidina (207 mg, 1,08 mmol, 1 equivalente). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. DIAD (236 µL, 1,19 mmol, 1,1 equivalentes) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 80℃ durante 45 minutos. A agi tação foi continuada em temperatura ambiente durante 3 horas em seguida água e EtOAc foram adicionada. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptano/EtOAc: 100/0 a 50/50 em seguida DCM/MeOH 98/2) para fornecer o intermediário Gen-7-a.

[00430] LC-MS: MW (calculada): 433 (^{79}Br), 435 (^{81}Br); m/z MW (observada): 434 (^{79}Br), 436 (^{81}Br M+1)

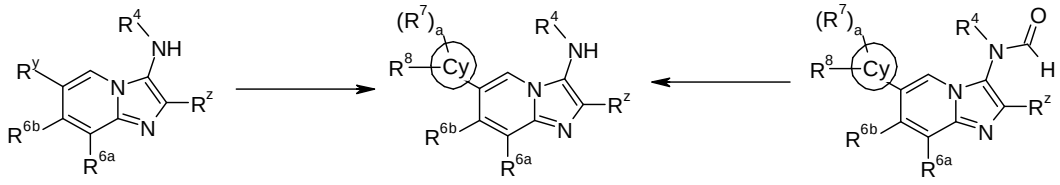
1.2.10. Métodos gerais F: Síntese de *Intermediário Gen-8*



Gen-3 **Gen-8**

[00431] Intermediários Gen-8 são preparados de Intermediários Gen-3 de acordo com o um ou diversos métodos gerais F anteriormente descritos.

1.2.11. Métodos gerais *D e F:* Síntese de *Intermediário Gen-9*



Gen-4 **Gen-9** **Gen-8**

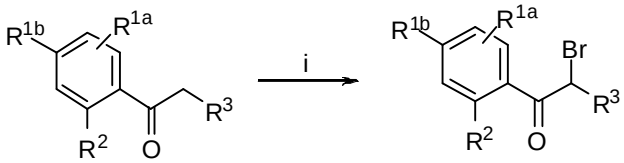
1.2.11.1. Método geral *D e F*

[00432] Intermediários Gen-9 são preparados de Intermediários Gen-8 de acordo com o método geral D1 e um ou diversos métodos gerais F anteriormente descritos.

1.2.11.2. Método geral *F*

[00433] Intermediários Gen-9 são preparados de Intermediário Gen-4 de acordo com o um ou diversos métodos gerais F anteriormente descrito

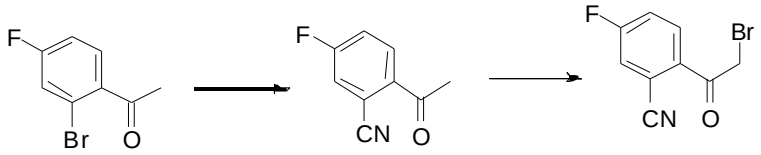
1.2.12. Método geral *G1: Síntese geral de α–halogenocetonas Gen-11*



Gen-11

[00434] A uma solução de cetona (1 equivalente) em MeCN é adicionado tribrometo de feniltrimetilamônio (1 equivalente). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e em seguida é concentrada em vácuo. O resíduo orgânico é dissolvido em EtOAc e a camada orgânica é lavada com água, com salmoura, seca-da sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o intermediário Gen-11. O produto cru é usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.

1.2.13. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-11-a: 2-(2-Bromo-acetil)-5-flúor-benzonitrila



Etapa i

[00435] A uma solução de 1-(2-Bromo-4-flúor-fenil)-etanona (3,0 g, 13,82 mmol, 1 equivalente) em DMA (150 mL) sob argônio foi adicionado $Zn(CN)_2$ (1,6 g, 13,82 mmol, 1 equivalente), $Pd_2(dba)_3$ (1,26 g, 1,38 mmol, 0,1 equivalente), dppf (1,53 g, 2,76 mmol, 0,2 equivalentes) e pó de Zn (107,8 mg, 1,65 mmol, 0,12 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 100 ℃ durante 1,4 horas, após resfriar para temperatura ambiente a mistura foi lentamente extinguida por adição de água e em seguida diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para liberar o intermediário 2-acetil-5-flúor-benzonitrila

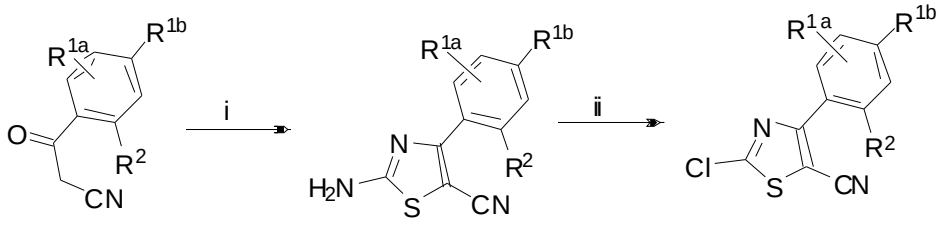
[00436] LC-MS: MW (calculada): 163; m/z MW (observada): 164 (M+1)

Etapa ii

[00437] A uma solução de 2-acetil-5-flúor-benzonitrila (1.52 g, 9.33 mmol, 1 equivalente) em MeCN (40 mL) foi adicionado tribrometo de feniltrimetilamônio (3,51 g, 1 equivalente). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e em seguida é concentrada em vácuo. O resíduo orgânico foi dissolvido em EtOAc e a camada orgânica foi lavada com água, com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o intermediário Gen-11-a. O cru foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação.

[00438] LC-MS: MW (calculada): 241 (^{79}Br), 243 (^{81}Br); m/z MW (observada): 242 (^{79}Br M+1), 244 (^{81}Br M+1)

1.2.14. Método geral *G2: Síntese geral de clorotiazols Gen-12:*



Gen-12

Etapa i

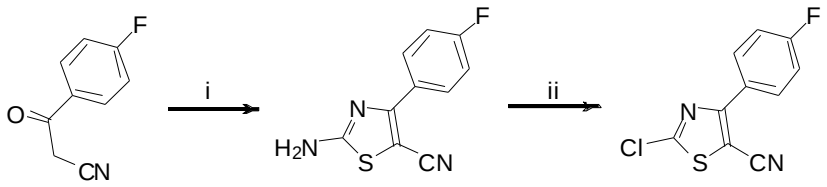
[00439] A uma solução de derivado de benzoilacetonitrila (1 equivalente) em EtOH é adicionada piridina (1 equivalente). A mistura resultante é agitada a 70°C durante 15 minutos em seguid a resfriada em temperatura ambiente Uma suspensão previamente agitada de tioureia (2 equivalentes) e iodo (1 equivalente) em EtOH é em seguida lentamente adicionada. Após 1 hora em temperatura ambiente uma solução fria a 1 M de $Na_2S_2O_3$ é adicionada sob agitação. O precipitado resultante é filtrado, lavado com água, e finalmente secado sob vácuo para fornecer o derivado de amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrila.

Etapa ii

[00440] A uma solução de cloreto de cobre (II) (1,2 equivalentes) em MeCN é adicionada gota a gota terc-butil nitrita (1,5 equivalentes). Após agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, a amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrila (1 equivalente) é introduzida em porções e agitação é continuada durante 1 hora. A mistura reacional é em seguida cuidadosamente extinguida por adição de uma solução a 1 N de HCl. Após 15 minutos de agitação, a fase orgânica é separada; a fase aquosa é também extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru é filtrado em um tampão de sílica e eluído com DCM. Os solventes são evaporados e o resíduo é

finalmente triturado em heptano, filtrado e secado para fornecer o intermediário Gen-12.

1.2.15. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-12-a 2-Cloro-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila:



Etapa i

[00441] A uma solução de 4-fluorobenzoilacetonitrila (50 g, 306 mmol, 1 equivalente) em EtOH (600 mL) foi adicionada piridina (24.7 mL, 306 mmol, 1 equivalente). A mistura resultante foi agitada a 70 ℃ durante 15 minutos em seguida resfriada para temperatura ambiente. Uma suspensão previamente agitada de tioureia (46,7 g, 613 mmol, 2 equivalentes) e iodo (77,8 g, 306 mmol, 1 equivalente) em EtOH (300 mL) foi em seguida lentamente adicionada. Após 1 hora em temperatura ambiente uma solução fria a 1 M de $Na_2S_2O_3$ (360 mL) foi adicionada sob agitação. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água, e finalmente secado sob vácuo para fornecer 2-Amino-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila.

[00442] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,26 (2 H, s), 7,97 (2 H, dd), 7,36 (2 H, t)

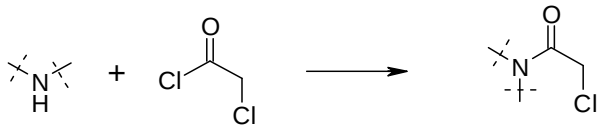
Etapa ii

[00443] A uma solução de cloreto de cobre (ll) (36,8 g, 273 mmol, 1,2 equivalentes) em MeCN (500 mL) foi adicionada gota a gota terc-butil nitrita (40,7 mL, 342 mmol, 1,5 equivalentes). Após agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, amina anteriormente obtida na etapa *i* (50 g, 228 mmol, 1 equivalente) foi introduzida em porções e a agitação foi continuada durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida cuidadosamente extinguida por adição de uma solução a 1 N de HCl (750 mL). Após 15 minutos de agitação, a fase orgânica foi se-

parada; a fase aquosa foi também extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi filtrado em um tampão de sílica (250 g) e eluído com DCM. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi finalmente triturado em heptano, filtrado e secado para fornecer 2-Cloro-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila (Intermediário Gen-12-a).

[00444] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,06 (2 H, dd), 7,46 (2 H, dd)

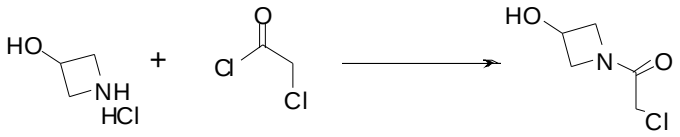
1.2.16. Método geral *G3: Síntese geral de intermediário Gen-13*



1.2.16.1. Método geral *G3a*

[00445] A uma suspensão de carbonato de potássio (2,2 equivalentes) em água é adicionado o derivado de amina (1 equivalente). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até dissolução completa, em seguida diluída com DCM e resfriada para 0℃ antes da adição gota a gota de cloreto de cloroacetila (1,2 equivalentes) durante 30 minutos. Após 2 horas de agitação em temperatura ambiente, a mistura reacional é filtrada, a camada orgânica e a fase aquosa são separadas, e a fase aquosa é extraída either com DCM ou com uma mistura de EtOAc/nBuOH 1:1. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é suspenso em acetona e agitado vigorosamente durante 20 minutos, filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o intermediário Gen-13

1.2.16.2. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-13-a: 2-Cloro-1-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-etanona:



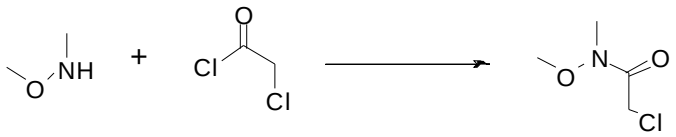
[00446] A uma suspensão de carbonato de potássio (13,9 g, 100 mmol, 2,2 equivalentes) em água (33,5 mL) foi adicionado cloreto de hidroxiazetidina (5 g, 45,6 mmol, 1 equivalente). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até dissolução completa, em seguida diluída com 33,5 mL de DCM e resfriada para 0℃ antes da introdução gota a gota de cloreto de cloroacetila (4,4 mL, 54,8 mmol, 1.2 equivalentes) durante 30 minutos. Após 2 horas de agitação em temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada, a camada orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com uma mistura EtOAc/nBuOH 1:1 (6 × 16 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi suspenso em acetona (48 mL) e agitads vigorosamente durante 20 minutos, filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o intermediário Gen-13-a.

[00447] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 4,77-4,68 (1 H, m), 4,50 (1 H, dd), 4,50 (1 H, dd), 4,32 (1 H, dd), 4,16 (1 H, dd), 3,89 (2 H, s), 2,55 (1 H, d).

1.2.17. Método geral *G3b*

[00448] A uma solução de cloreto de cloroacetila (1 equivalente) e TEA (1,5 equivalentes) em DCM a 0℃ é adicionado o derivado de amina (1,1 equivalentes). A mistura reacional é agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é suspenso em acetona e agitada vigorosamente for 20 min, filtrado e o filtrado é concentrado em vácuo para fornecer o intermediário Gen-13 que é usado diretamente sem outra purificação.

1.2.17.1. Síntese ilustrativa de Intermediário Gen-13-o: 2-Cloro-N-metoxi-N-metilacetamida

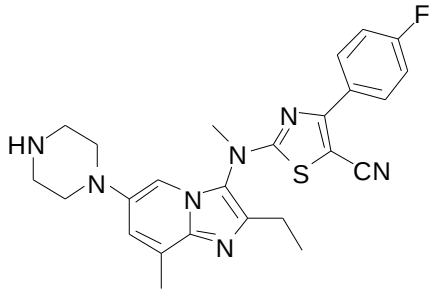


[00449] A uma solução de cloreto de cloroacetila (0,195 mL, 1,21 mmol, 1 equivalente) e TEA (0,253 mL, 1,81 mmol, 1,5 equivalentes) em 3 mL de DCM a 0℃ foi adicionada a N,O-dimetilhi droxilamina (0,081 g, 1,33 mmol, 1,1 equivalentes). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em acetona e agitado vigorosamente durante 20 minutos, filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o intermediário Gen-13-o que foi usado diretamente sem outra purificação.

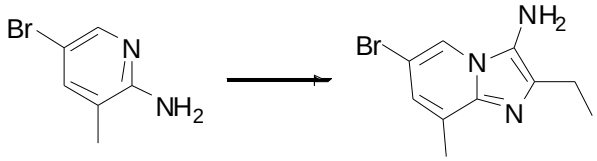
[00450] LC-MS: MW (calculada): 137 (^{35}Cl) 139 (^{37}Cl); m/z MW (observada): 138 (^{35}Cl M+1), 140 (^{37}Cl M+1)

Exemplo 2. Preparação dos compostos da invenção.

2.1. Composto 1: 2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il) (metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila



[00451] *Etapa i: 6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-ilamina*



[00452] A uma suspensão de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (420 g, 2.24 mol, 1 equivalente) previamente lavada antes do uso com uma solução de $NaHCO_3$ saturado em 1,5 L de tolueno sob nitrogênio foram adicionados propionaldeído (248 mL, 3,36 mol, 1,5 equivalentes) e

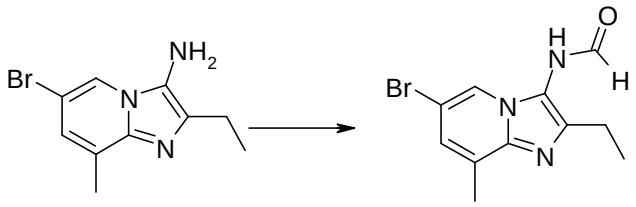
1H-benzotriazol (281 g, 2,36 mol, 1,05 equivalentes). A mistura resultante foi agitada 4 horas em temperatura ambiente antes de adicionar 3,5 L de EtOH e cianeto de potássio (175 g, 2,70 mol, 1,2 equivalentes). A mistura reacional foi também agitada durante a noite em temperatura ambiente e 2 horas a 78℃. Após resfriar par a temperatura ambiente a mistura foi extinguida por adição de uma solução de NaOH a 2,5 M (3 L).

[00453] Este experimento foi realizado em quatro bateladas com as mesmas quantidades de reagentes, a mistura crua foi em seguida misturada juntamente e concentrada em vácuo para baixo volume. O óleo restante foi diluído com EtOAc (15 L) e lavado com uma solução de NaOH a 2 M (2 × 2 L). A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (2 × 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram em seguida secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. A mistura crua foi dissolvida em EtOH (2 L) e cuidadosamente adicionada a uma solução de cloreto de acetila (1 L, 14,0 mol, 1,6 equivalentes) em EtOH (6 L). A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi triturado em DCM (7 L) durante 3 dias, o precipitado formado foi coletado, lavado com DCM (2 × 500 mL) e secado para fornecer 6-bromo-2-etil-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-amina como um sal de cloridrato.

[00454] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,70 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 4,86 (3 H, bs), 2,81 (2 H, q), 2,56 (3 H, s), 1,56 (3 H, t).

[00455] LC-MS: MW (calculada): 253 (^{79}Br) e 255 (^{81}Br); m/z (observada): 254 (^{79}Br M+1) e 256 (^{81}Br M+1)

Etapa ii: N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida (Gen-2-d)

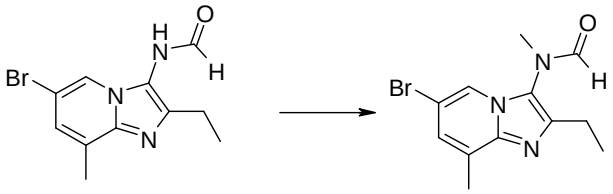


[00456] Uma suspensão do último composto (785 g, 2,70 mol, 1 equivalente) em ácido fórmico (713 mL, 18,9 mol, 7 equivalentes) foi aquecida para 80℃ durante 2 horas. A mistura crua foi concentrada em vácuo para baixo volume (cerca de 400 mL). O resíduo foi conduzido em água (1 L) e uma solução a 3 M de NaOH (2 L), e também basificada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado até a espumação cessar e o pH alcançar 8 a 9. Após homogeneização durante 1 hora, o precipitado foi filtrado e lavado com água (2 × 300 mL). A purificação foi obtida por dissolução em uma mistura de tolueno e MeOH 3:1 (4 L) seguido por concentração em vácuo. A trituração do resíduo em uma mistura de 200 mL de MeOH e 5 L de DIPE, decantação e filtração da suspensão resultante forneceram o Intermediário Gen-2-d N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)formamida.

[00457] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, DMSO): presença de 2 rotâmeros 10,2 (1 H, bs, um rotâmero), 8,51 (1 H, s, um rotâmero), 8,36 (1 H, s, um rotâmero), 8,23 (1 H, s, um rotâmero), 8,11 (1 H, s, ambos os rotâmeros), 7,23 (1 H, s, um rotâmero), 7,21 (1 H, s, um rotâmero), 2,63-2,60 (2 H, m, ambos os rotâmeros), 2,58 (3 H, s, um rotâmero), 2,56 (3 H, s, um rotâmero), 1,24-1,17 (3 H, m, ambos os rotâmeros).

[00458] LC-MS: MW (calculada): 281 (^{79}Br) e 283 (^{81}Br); m/z (observada; m/z (observada): 282 (^{79}Br M+1) e 284 (^{81}Br M+1)

Etapa iii: N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida (Gen-3-e)



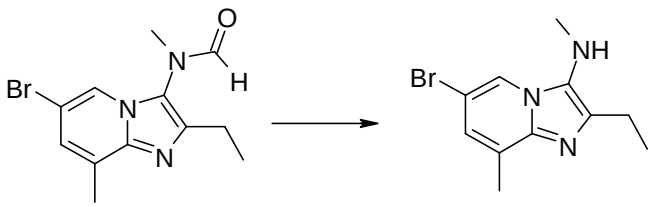
[00459] A uma suspensão de formamida Gen-2-d (720 g, 2,55 mol, 1 equivalente) em 5 L de acetona foram adicionados carbonato de potássio (1 kg, 7,66 mol, 3 equivalentes) e iodeto de metila (700 g, 4,93 mol, 1,9 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida para 40℃ durante a noite. Iodeto de metila adicional (25 g, 0,18 mol, 0,07 equivalentes) foi em seguida introduzido e agitação continuada durante 1 h a 40℃. A mistura reacional foi filtrada e lavada com acetona (2 × 300 mL) e DCM (2 × 300 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi dividido entre DCM (3 L) e água (1 L). A camada aquosa foi também extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O sólido foi triturado com Et_2O (1 L) em temperatura ambiente durante 1 hora, filtrado e secado para fornecer o intermediário Gen-3-e.

[00460] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$), presença de 2 rotâmeros, rotâmero maior: 8,19 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 3,24 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

[00461] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$), rotâmero menor: 8,49 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 3,36 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

[00462] LC-MS: MW (calculada): 295 (^{79}Br) e 297 (^{81}Br); m/z (observada): 296 (^{79}Br M+1) e 298 (^{81}Br M+1)

Etapa iv: (6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina



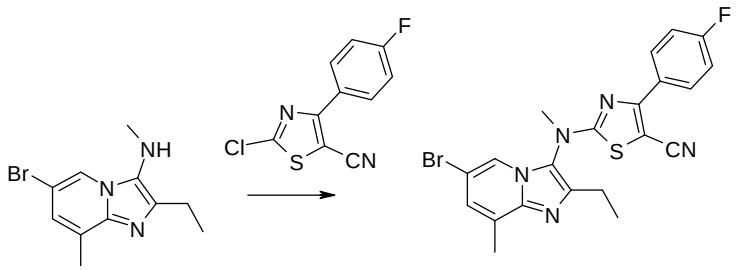
[00463] A formamida preparada acima Gen-3-e (80 g, 270 mmol, 1 equivalente) foi dissolvida em uma solução de HCl a 1,25 M em MeOH (540 mL, 2,5 equivalentes) e a mistura resultante foi aquecida a 110℃

durante a noite. 270 mL da solução de HCl a 1,25 M em MeOH foram adicionados e aquecimento continuou durante a noite. Após 48 horas, mais 70 mL da solução de HCl a 1,25 M em MeOH foram introduzidos na mistura reacional. O aquecimento foi mantido durante a noite até a conversão ser concluída. A mistura crua foi em seguida concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc (300 mL) e água (700 mL). Uma solução de $NaHCO_3$ saturado foi adicionada até o pH alcançar 8-9. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (2 × 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina Gen-4-d como uma base livre.

[00464] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,05 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 2,84-2,78 (5 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

[00465] LC-MS: MW (calculada): 267 (^{79}Br) e 269 (^{81}Br); m/z (observada): 268 (^{79}Br M+1) e 270 (^{81}Br M+1)

Etapa v: 2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila



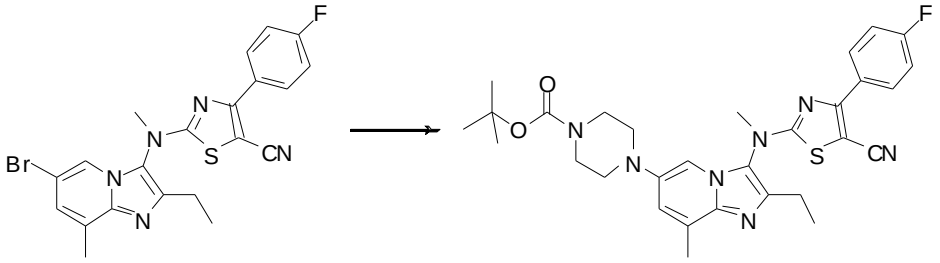
[00466] A uma solução de amina Gen-4-d (4,4 g, 16,6 mmol, 1 equivalente) em THF (44 mL) sob argônio foi lentamente adicionado NaH (60% em suspensão de óleo, 2,0 g, 50,0 mmol, 3 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 90℃ durante 30 mi nutos em seguida resfriada para 40℃ antes de adicionar o clorotiazo l Gen-12-a (4,74 g, 19,9 mmol, 1,2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 90℃ durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura foi

lentamente extinguida por adição de água e em seguida diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado em Et_2O, filtrado e lavado com Et_2O e MeCN. A recristalização foi realizada em MeCN (180 mL) para fornecer 2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila (Intermediário Gen-5-t).

[00467] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,15 (2 H, dd), 7,80 (1 H, s), 7,22-7,14 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,77 (2 H, q), 2,64 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

[00468] LC-MS: MW (calculada): 469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br); m/z (observada): 470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)

Etapa vi: terc-butil éster de ácido 4-(3-{[5-Ciano-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico



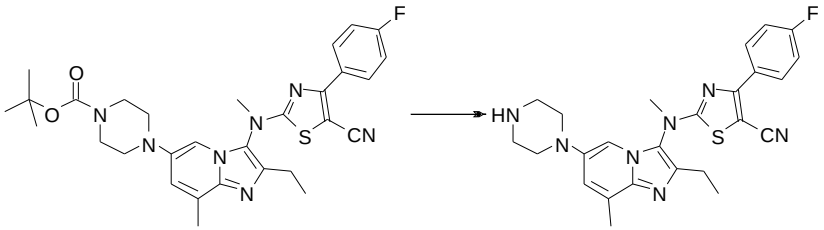
[00469] A uma solução do brometo acima preparado Gen-5-t (24,2 g, 51,5 mmol, 1 equivalente) em tolueno (345 mL) sob argônio foram sucessivamente adicionados N-Boc piperazina (14,4 g, 77,3 mmol, 1,5 equivalentes), terc-butóxido de sódio (9,9 g, 103 mmol, 2 equivalentes) e em seguida JohnPhos (1,54 g, 5,15 mmol, 0,1 equivalentes) e $Pd_2(dba)_3$ (2,36 g, 2,58 mmol, 0,05 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 115℃ durante 1 hora. Após resfriar para temperatura ambiente o produto cru foi filtrado em Celpure® P65 e o resíduo lavado com água e EtOAc. A camada orgânica do filtrado foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O pro-

duto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptano/EtOAc: 90/10 a 20/80) para fornecer o composto esperado.

[00470] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,16 (2 H, dd), 7,17 (2 H, app t), 6,99 (2 H, bs), 3,62-3,53 (4 H, m) 3,60 (3 H, s), 3,04-2,93 (4 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,62 (3 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,33 (3 H, t)

[00471] LC-MS: MW (calculada): 575; m/z (observada): 576 (M+1)

Etapa vii: 2-[(2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila

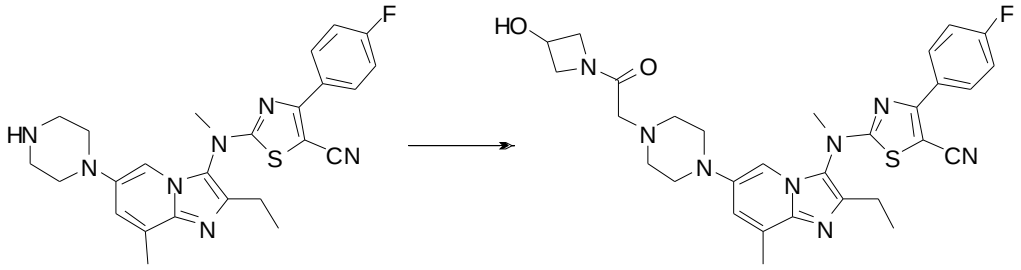


[00472] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(3-{[5-Ciano-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico (24,4 g, 42 mmol, 1 equivalente) em MeOH (100 mL) foi adicionada uma solução de HCl a 2M em Et_2O (127 mL, 254 mmol, 6 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Uma solução de NaOH a 2 M foi adicionada à camada aquosa até o pH alcançar 8 a 9 e outra extração com EtOAc foi realizada. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O sólido foi triturado com heptano (100 mL) em temperatura ambiente durante a noite, filtrado, lavado com heptano e Et_2O, e secado para fornecer o composto 1.

[00473] ^{1}H RMN δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (2 H, dd), 7,18 (2 H, app t), 6,99 (2 H, bs), 3,61 (3 H, s), 3,09-2,98 (8 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,61 (3 H, s), 1,34 (3 H, t)

[00474] LC-MS: MW (calculada): 475; m/z (observada): 476 (M+1)

2.2. Composto 2: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxo-etil) piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila



[00475] A uma solução de composto de amina 1 (12,6 g, 27 mmol, 1 equivalente) em 100 mL de MeCN foram adicionados carbonato de potássio (7,3 g, 53 mmol, 2 equivalentes) e Gen13-a (5,2 g, 34 mmol, 1,3 equivalentes). A mistura reacional foi refluxada durante 5,5 horas em seguida resfriada para temperatura ambiente e agitada durante 40 horas. O produto cru foi filtrado e lavado com MeCN. O precipitado coletado foi em seguida suspenso em 300 mL de água, agitado durante 1 hora, filtrado, e finalmente lavado com água e MeCN. O sólido obtido foi secado em vácuo durante 48 horas para fornecer o composto 2.

[00476] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 - 8,12 (2 H, m), 7,22 - 7,13 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,68 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd), 4,26 (1 H, dd), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 3,88 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,52 (1 H, m), 3,14 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,70 - 2,62 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,33 (3 H, t).

[00477] LC-MS: MW (calculada): 588; m/z (observada): 589 (M+1)

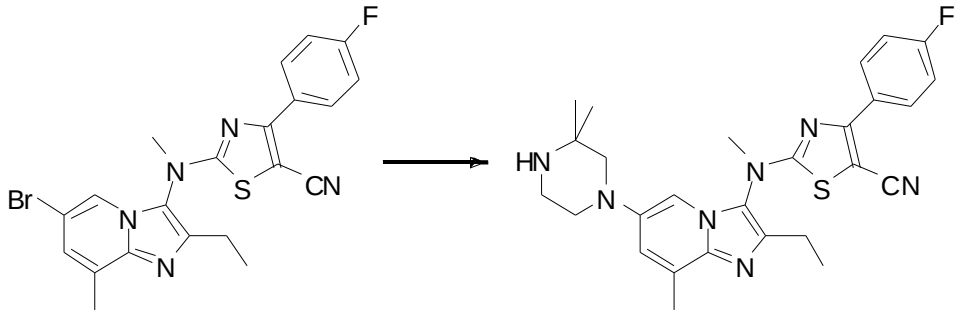
2.3. Compostos 3-5

[00478] Os compostos 3-5 listados na tabela de compostos foram preparados similarmente como o composto 2 seguindo o método sintético geral F8 usando o composto 1 e Intermediários Gen-13-b, Gen-13-g, Gen-13-h listados na tabela de intermediários sintéticos. Detalhes analíticos quanto a estes compostos e aos seguintes compostos são fornecidos na tabela de detalhes analíticos. Detalhes analíticos quantos aos intermediários sintéticos são fornecidos na tabela de interme-

diários sintéticos.

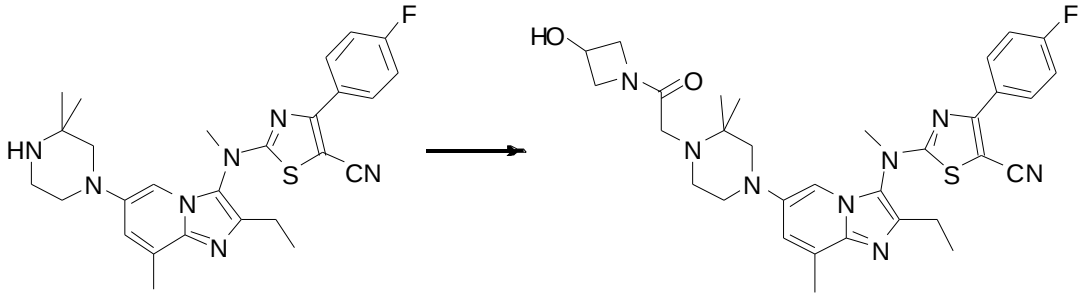
2.4. Composto 6: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil) amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila

Etapa i: 2-{[6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amino}-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila.



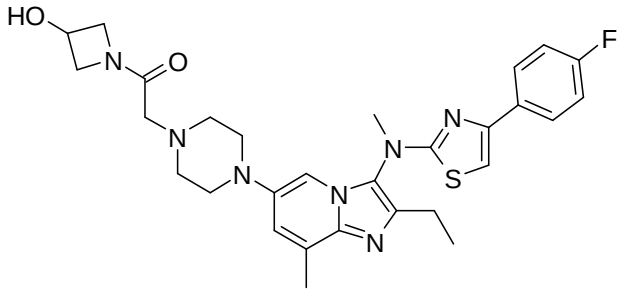
[00479] Intermediário Gen-10-x 2-{[6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amino}-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila é preparado a partir do intermediário Gen-5-t e 2,2-dimetilpiperazina seguindo o método sintético geral F1a.

Etapa ii: 2-[(2-etil-6-{4-[2-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-3,3-dimetil-piperazin-1-il}-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila

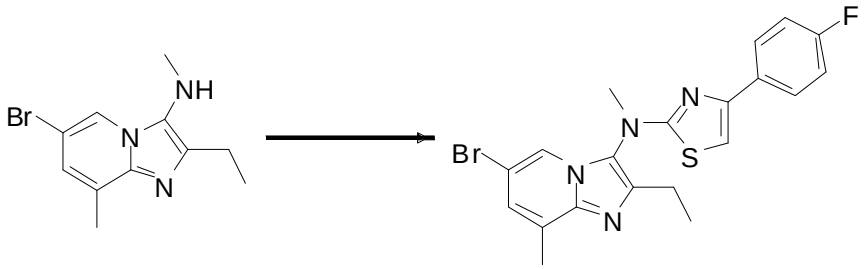


[00480] O composto 6 é obtido a partir do intermediário Gen-10-x por alquilação com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8.

2.5. Composto 7: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il) etanona

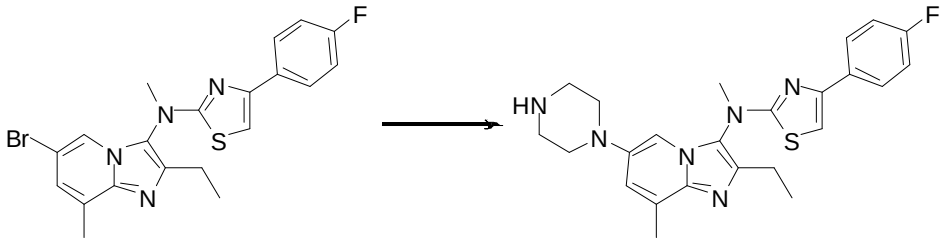


Etapa i: (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



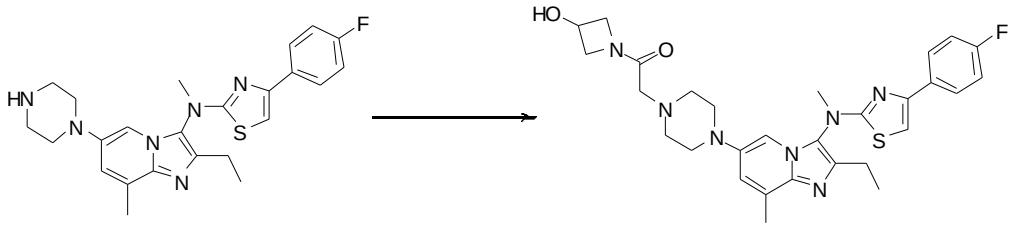
[00481] Intermediário Gen-5-d (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina é preparado a partir do intermediário Gen-4-d e 2-bromo-4'-fluoroacetofenona seguindo o método sintético geral E1.

Etapa ii: (2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



[00482] O intermediário Gen-10-n (2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina é preparado a partir do intermediário Gen-5-d e piperazina seguindo o método sintético geral F1a.

Etapa iii: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metili-midazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona

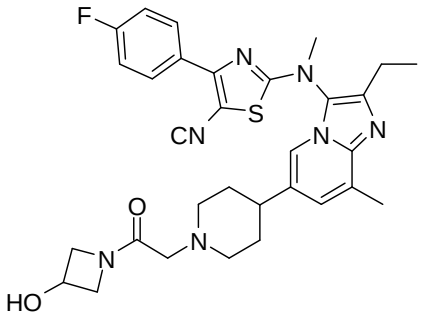


[00483] O composto 7 é obtido por alquilação de intermediário Gen-10-n com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8.

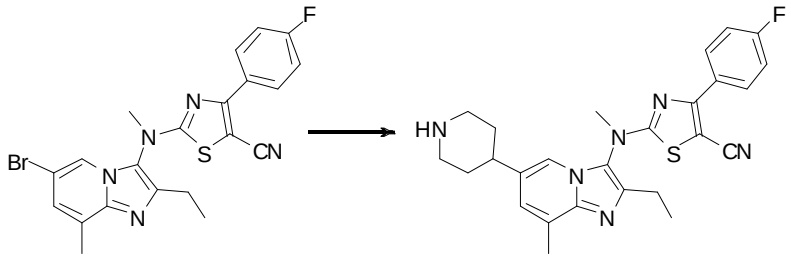
2.6. Compostos 8 e 9

[00484] Os compostos 8 e 9 listados na tabela de compostos são preparados similarmente como o composto 7 seguindo o método sintético geral F8 usando Intermediários Gen-10-n, Gen-13-g, Gen-13-h listados na tabela de intermediários sintéticos.

2.7. Composto 10: 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxo-etil) piperidin-4-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila



Etapa i) 2-[(2-etil-8-metil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila



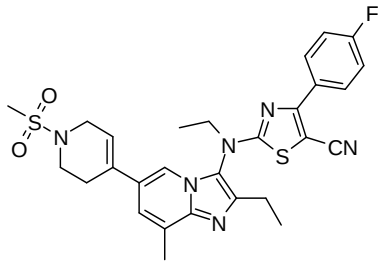
[00485] Intermediário sintético Gen-10-o 2-[(2-etil-8-metil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila é obtido a partir do intermediário Gen-5-t usando os mé-

todos sintéticos gerais F3 seguido por F5b.

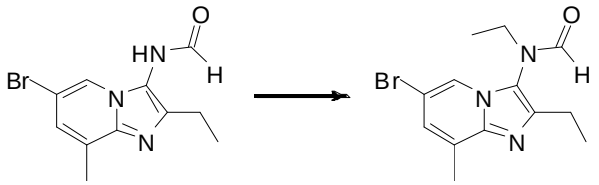
Etapa ii) 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila

[00486] O composto 10 é em seguida obtido por alquilação do intermediário Gen-10-o com o intermediário Gen-13-a usando o método sintético geral F8.

2.8. Composto 11: 2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3, 6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila

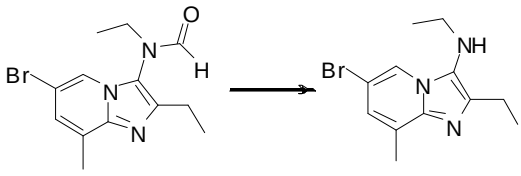


Etapa i) N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-etilformamida



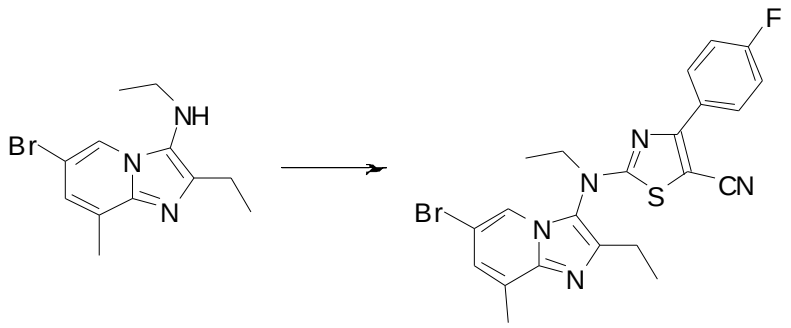
[00487] Intermediário Gen-3-h N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-etilformamida é preparado a partir do intermediário Gen-2-d com iodoetano de acordo com o método sintético geral C2.

Etapa ii)



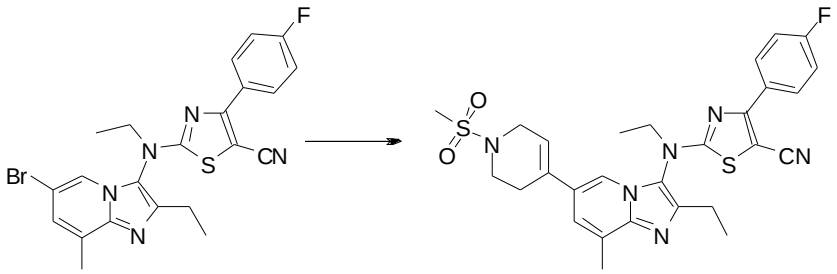
[00488] A reação do intermediário Gen-3-h seguindo o método sintético geral D1 fornece o intermediário Gen-4-h.

Etapa iii)



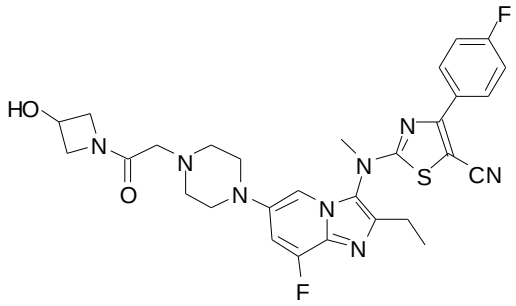
[00489] A reação do intermediário Gen-4-h com o intermediário Gen-12-a seguindo o método sintético geral E2 fornece o intermediário Gen-5-h.

Etapa iv)

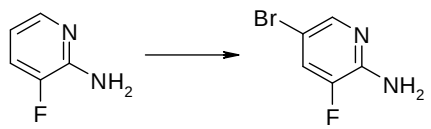


[00490] O acoplamento Suzuki do intermediário Gen-5-h com 1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina seguindo o método sintético geral F2 fornece o composto 11.

2.9. Composto 12: 2-((2-etil-8-flúor-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila

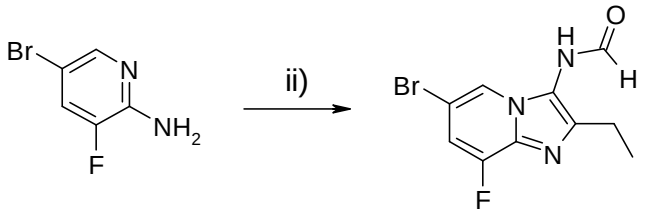


Etapa i)



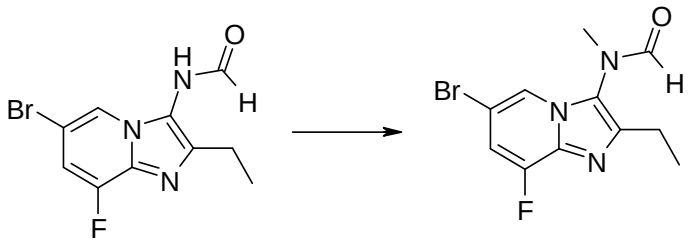
[00491] O intermediário Gen-1-a 2-amino-5-bromo-3-fluoropiridina é preparado de 2-amino-3-fluoropiridina usando o método sintético geral A.

Etapa ii)



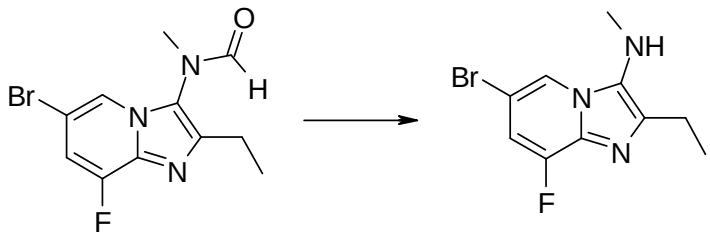
[00492] O intermediário Gen-2-a N-(6-bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida é preparado a partir do intermediário Gen-1-a e propionaldeído usando método sintético geral B1.

Etapa iii)



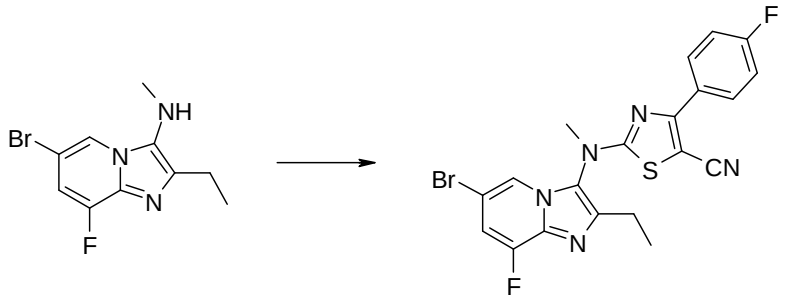
[00493] O intermediário Gen-2-a é metilado com iodometano seguindo o método geral C2 para fornecer o intermediário Gen-3-a N-(6-bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida.

Etapa iv)



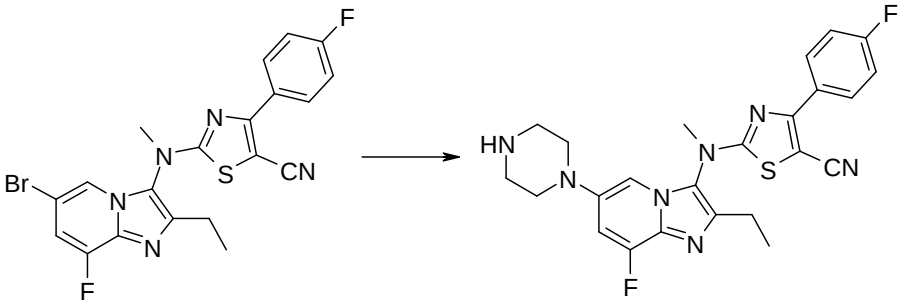
[00494] O grupo formila de intermediário Gen-3-a é removido sob condições de método sintético geral D1 para fornecer o intermediário Gen-4-a (6-bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina.

Etapa v)



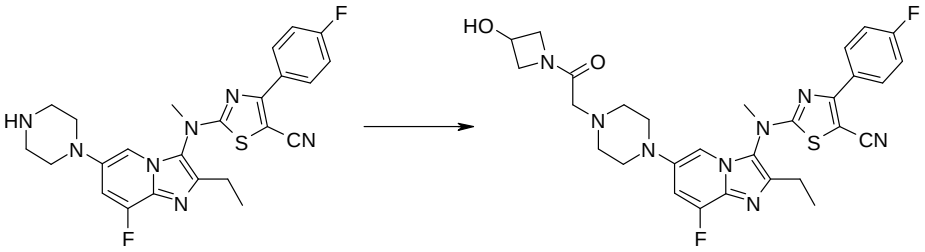
[00495] A reação do intermediário Gen-4-a com o intermediário Gen-12-a seguindo o método sintético geral E2 forneceu o intermediário Gen-5-r 2-[(6-bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila.

Etapa vi)



[00496] A reação do intermediário Gen-5-r com piperazina seguindo o método sintético geral F1a forneceu o intermediário Gen-10-m 2-[(2-etil-8-flúor-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila.

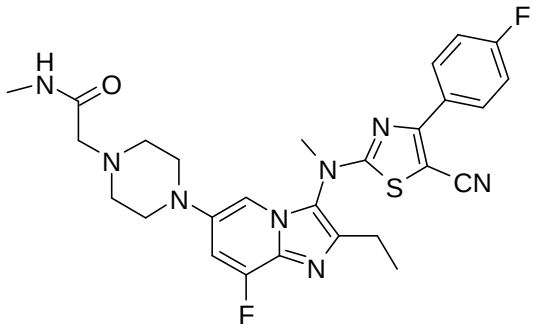
Etapa vii)



[00497] A alquilação do intermediário Gen-10-m com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8 forneceu o composto 12.

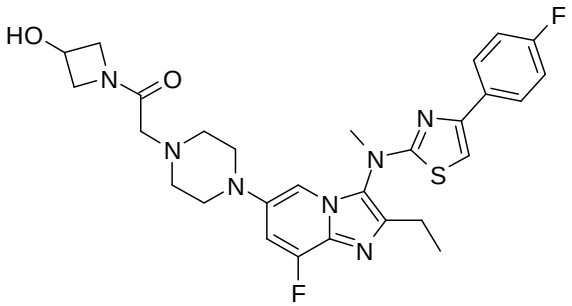
2.10. Composto 13: 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)-2-etil-8-fluoroimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-

metilacetamida

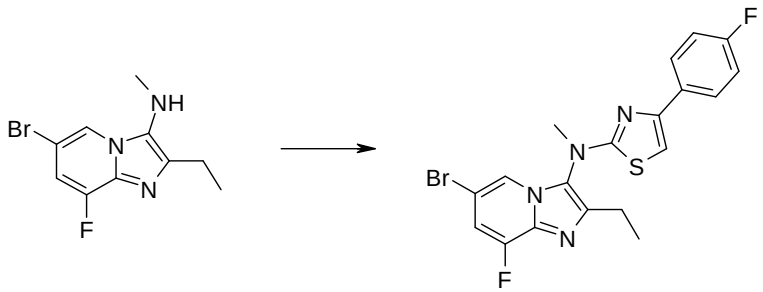


[00498] O composto 13 listado na tabela de compostos é preparado similarmente como o composto 12 seguindo o método sintético geral F8 usando os intermediários Gen-10-m e 2-cloro-N-metilacetamida.

2.11. Composto 14: 2-(4-(2-etil-8-flúor-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il) etanona

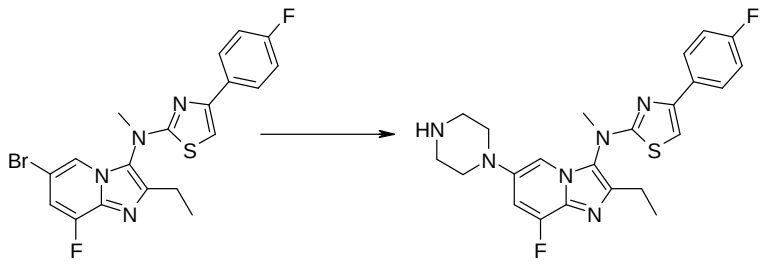


Etapa i)



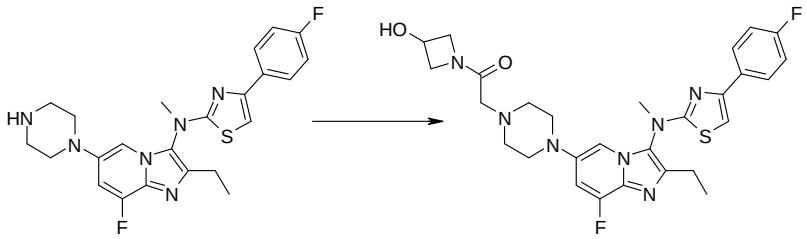
[00499] Intermediário Gen-5-a (6-bromo-2-etil-8-flúor-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina é preparado a partir do intermediário Gen-4-a e 2-bromo-4'-fluoroacetofenona seguindo o método sintético geral E1.

Etapa ii)



[00500] Intermediário Gen-10-l (2-etil-8-flúor-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina é preparado a partir do intermediário Gen-5-a e piperazina seguindo o método sintético geral F1a.

Etapa iii)

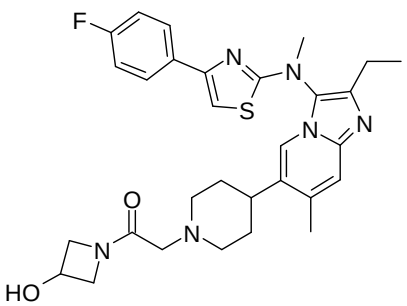


[00501] O composto 14 é obtido por alquilação do intermediário Gen-10-l com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8.

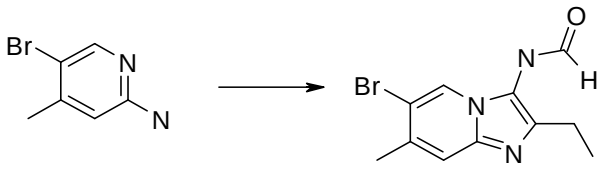
2.12. Compostos 15-16

[00502] Os compostos 15 a 16 listados na tabela de compostos são preparados similarmente como o composto 7 seguindo o método sintético geral F8 usando Intermediários Gen-10-l, Gen-13-g, Gen-13-h listados na tabela de intermediários sintéticos.

2.13. Composto 17: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil)amino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il) etanona

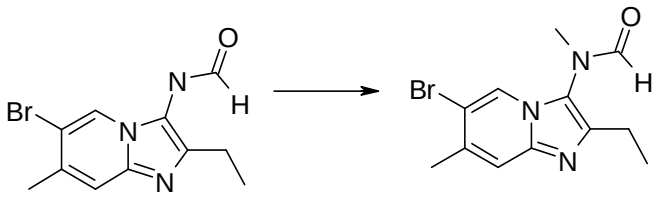


Etapa i) N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida



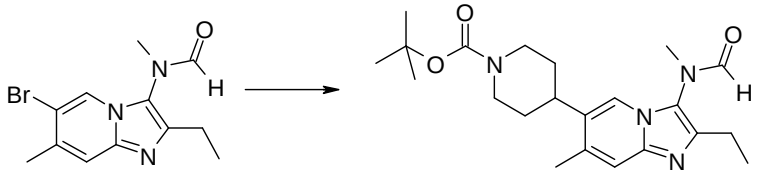
[00503] Intermediário Gen-2-h N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida é preparado de 2-amino-4-bromo-5-metilpiridina e propionaldeído seguindo o método sintético geral B1.

Etapa ii) N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida



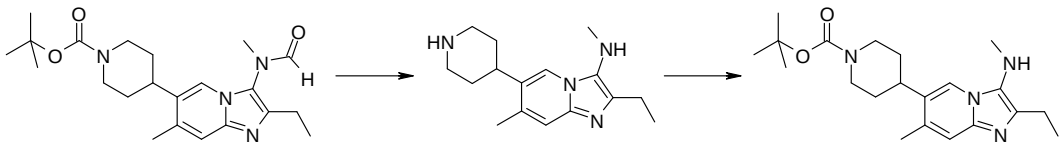
[00504] Intermediário Gen-2-h é metilado com iodometana seguindo o método geral C2 para fornecer o intermediário Gen-3-i.

Etapa iii) terc-butil éster de ácido 4-[2-etil-3-(formil-metil-amino)-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il]-piperidina-1-carboxílico



[00505] O acoplamento Negishi de Gen-3-i com reagente organozinco derivado de N-boc-4-iodopiperidina seguindo o método sintético geral F3 forneceu o intermediário Gen-8-f.

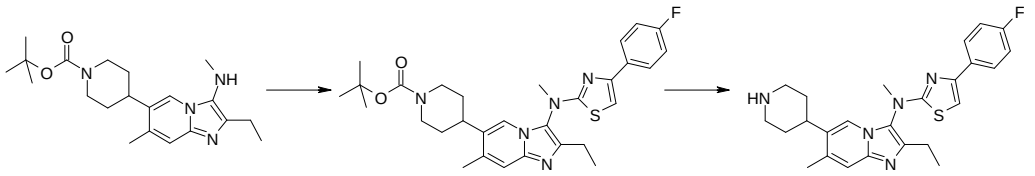
Etapa iv) terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-7-metil-3-metilamino-imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico



[00506] A remoção dos grupos formil e boc do intermediário Gen-8-f

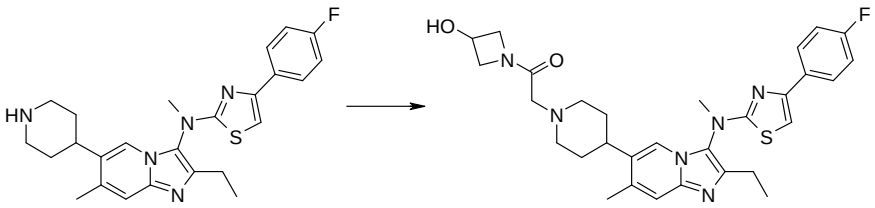
e a proteção de piperidina com grupo Boc é obtida sob condições de métodos sintéticos gerais D1 e F7 para fornecer o intermediário Gen-9-g.

Etapa v) (2-etil-7-metil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



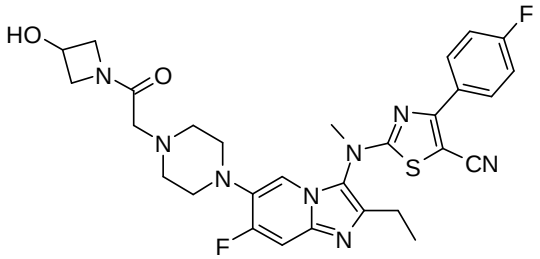
[00507] Intermediário Gen-10-s é preparado a partir do intermediário Gen-9-g e 2-bromo-4'-fluoroacetofenona sob condições de método sintético geral E1 seguido por remoção de boc com método sintético geral F5b.

Etapa vi) 2-[4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidin-1-il]-1-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-etanona

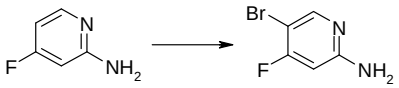


[00508] Alquilação do intermediário Gen-10-s com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8 forneceu o composto 17.

2.14. Composto 18: 2-[(2-etil-7-flúor-6-{4-[2-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carbonitrila

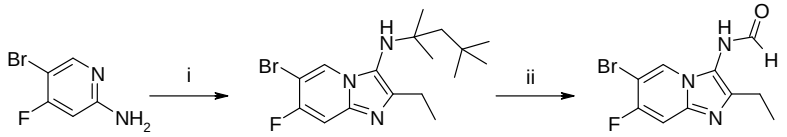


Etapa i)



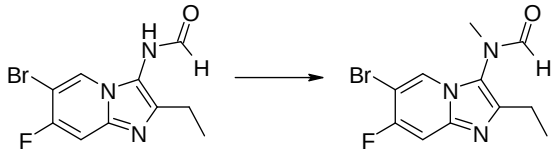
[00509] O intermediário Gen-1-b é preparado de 2-amino-4-fluoropiridina seguindo o método sintético geral A.

Etapa ii)



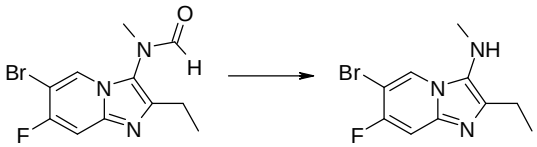
[00510] O intermediário Gen-2-i é preparado a partir do intermediário Gen-1-b e propionaldeído seguindo o método sintético geral B1.

Etapa iii)



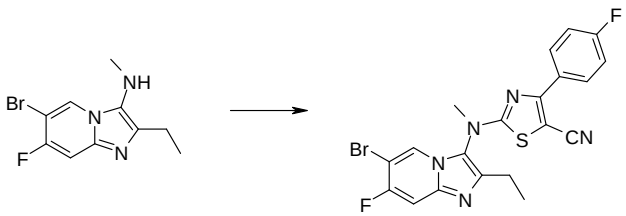
[00511] O intermediário Gen-2-i é metilado com iodometano seguindo o método geral C1 para fornecer o intermediário Gen-3-j.

Etapa iv)



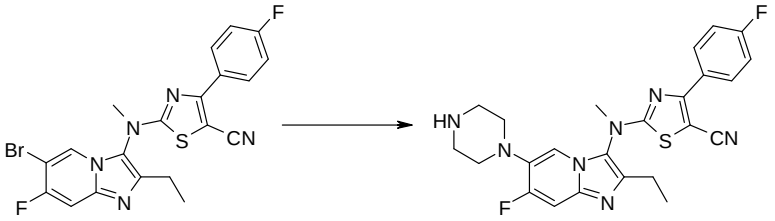
[00512] Grupo formila de intermediário Gen-3-j é removido sob condições de método sintético geral D2 para fornecer o intermediário Gen-4-g.

Etapa v)



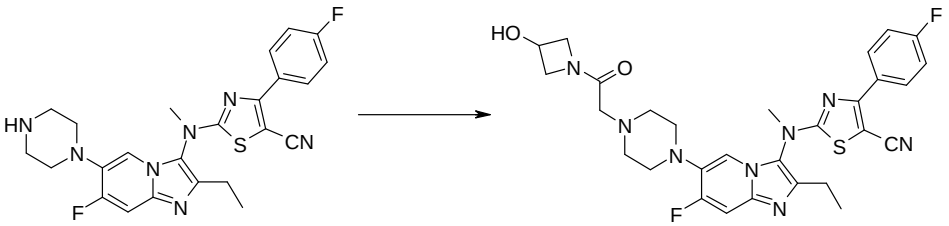
[00513] A reação do intermediário Gen-4-g com o intermediário Gen-12-a seguindo o método sintético geral E2 forneceu o intermediário Gen-5-u.

Etapa vi)



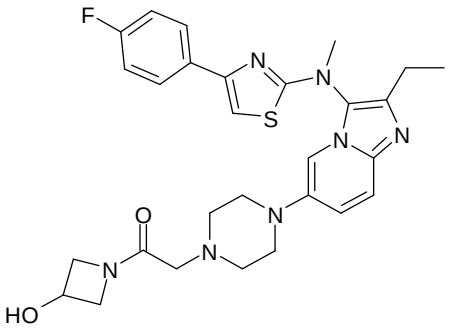
[00514] A reação do intermediário Gen-5-u com piperazina seguindo o método sintético geral F1a forneceu o intermediário Gen-10-r.

Etapa vii)

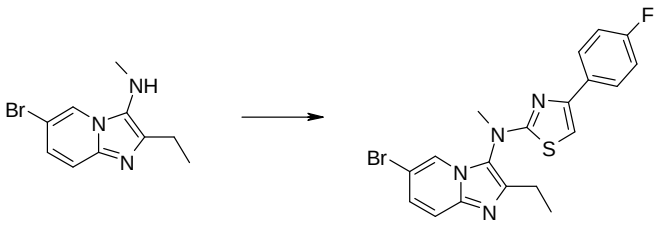


[00515] A alquilação de Intermediário Gen-10-r com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8 forneceu o composto 18.

2.15. Composto 24: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona



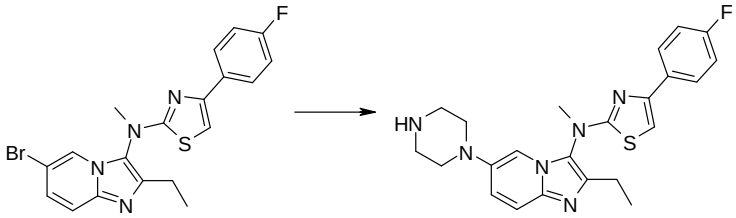
Etapa i)



[00516] O intermediário Gen-5-b (6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] pi-

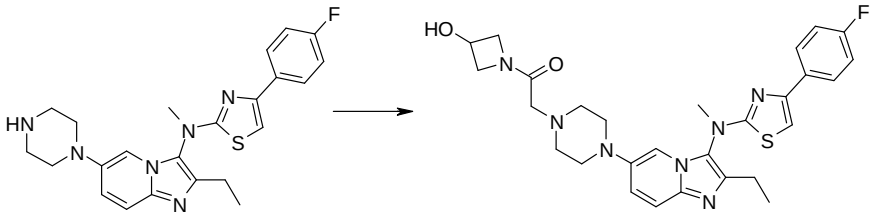
ridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina é preparado de Gen-4-b (6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina e 2-Bromo-4'-fluoroacetofenona seguindo o método sintético geral E1.

Etapa ii)



[00517] A reação do intermediário Gen-5-b com piperazina seguindo o método sintético geral F1a forneceu o intermediário Gen-10-e 2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina.

Etapa iii)



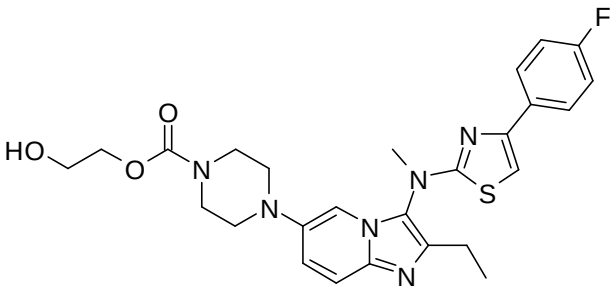
[00518] A alquilação de Intermediário Gen-10-e com o intermediário Gen-13-a seguindo o método sintético geral F8 forneceu o composto 24.

2.16. Compostos 25 a 41

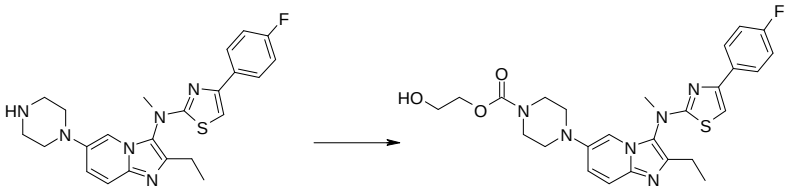
[00519] Estes compostos listados na tabela II são preparados similarmente como o composto 24 seguindo o método sintético geral F8 usando Intermediários Gen-10-e e respectivamente, Intermediários Gen-13-g, Gen-13-h, Gen-13-j, Gen-13-d, Gen-13-e, Gen-13-f, 1-(Cloroacetil)pirrolidina, Gen-13-l, 2-Cloroacetamida, Gen-13-c, 2-Cloro-N,N-dimetil-acetamida, 2-cloroacetato de etila, 2-Cloropropionato de etila, Cloroacetonitrila, 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol, 2-Clorometil-oxazol, 3-(Clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

2.17. Composto 43: 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)

amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de 2-hidroxietila



[00520] O composto 43 é preparado similarmente como o composto 24 até o Intermediário Gen-10-e

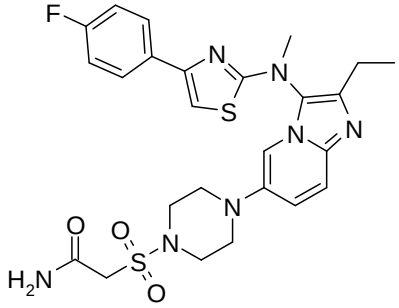


[00521] TEA (89 µL, 0,64 mmol, 3 equivalentes) e carbonato de potássio (88 mg, 0,64 mmol, 3 equivalentes) foram adicionados a uma solução de sal de cloridrato de Gen-10-e (100 mg, 0,21 mmol, 1 equivalente) em DCM (3 mL) seguido por carbonato de etileno (28 mg, 0,32 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida DMF (1 mL) foi adicionado e a reação foi agitada a 80 ℃ durante 15 h oras. A reação foi extinguida por adição de água. A mistura foi extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para fornecer o composto 43.

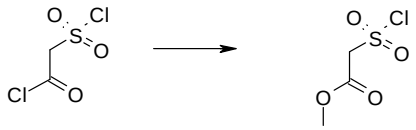
[00522] ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,50 - 7,34 (3 H, m), 7,16 - 7,05 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 4,17 - 4,10 (2 H, m), 3,74 - 3,67 (2 H, m), 3,68 - 3,57 (7 H, m), 3,14 - 2,98 (4 H, m), 2,69 (2 H, q), 1,30 (3 H, t)

[00523] LC-MS: MW (calculada): 524; m/z MW (observada): 525 (M+1)

2.18. Composto 61: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetamida:

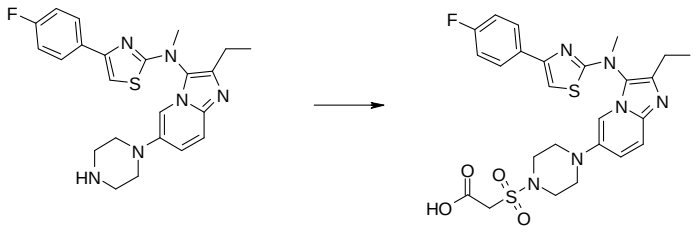


Etapa i)



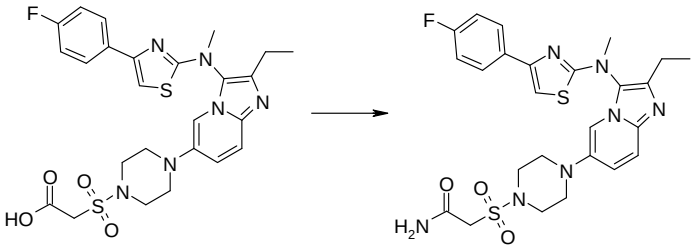
[00524] A uma solução de cloreto de clorossulfonilacetila (419 µL, 3,955 mmol, 1 equivalente) em Et_2O (4 mL), a 0℃ foi adicionado MeOH (160 µL, 3,955 mmol, 1 equivalente). A mistura reacional é agitada a 0 ℃ durante 3 horas, em seguida concentrada em vácuo para fornecer metil éster de ácido clorossulfonil-acético.

Etapa ii)



[00525] O composto 60 foi obtido pela reação do intermediário Gen-10-e com metil éster de ácido clorossulfonil-acétocp seguindo os métodos sintéticos gerais F11 e F13.

Etapa iii)

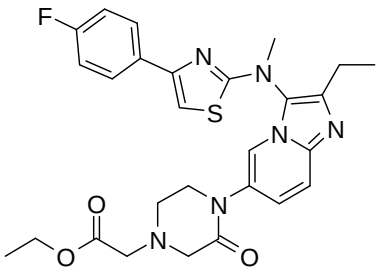


[00526] A uma solução de composto 60 (38 mg, 0,068 mmol, 1 equivalente) em DCM (3 mL) e THF (2 mL) foram adicionados HOBT (11 mg, 0,082 mmol, 1,2 equivalentes) e EDC.HCl (14 mg, 0,075 mmol, 1,1 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1,25 horas, em seguida uma solução amoníaca a 7 M em MeOH (2 gotas) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida filtrada em celita e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 61.

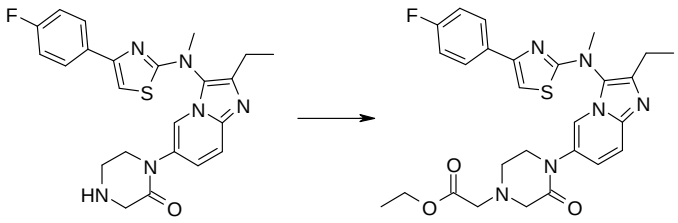
[00527] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88 - 7,85 (2 H, m), 7,62 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,17 - 7,07 (3 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,51 (1 H, bs)NH, 5,68 (1 H, bs)NH, 3,90 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,56 - 3,51 (4 H, m), 3,18 - 3,06 (4 H, m), 2,75 (2 H, q), 1,34 (3 H, t)

[00528] LC-MS: MW (calculada): 557; m/z MW (observada): 558 (M+1)

2.19. Composto 64: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etila



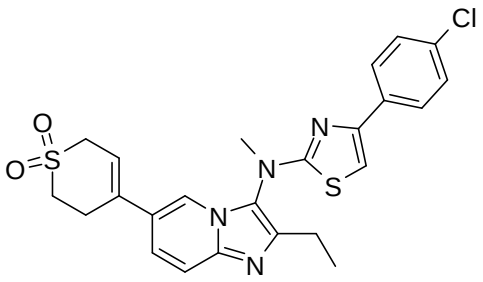
[00529] O composto 64 é preparado a partir do intermediário Gen-5-b e terc-butil éster de ácido 3-Oxo-piperazina-1-carboxílico usando o método F4, seguido pelo método F5b para fornecer 1-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-2-ona (Gen-10-d).



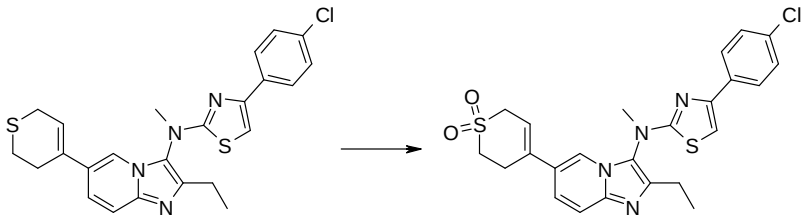
[00530] A uma solução de Gen-10-d (60 mg, 0,133 mmol, 1 equivalente) em 4 mL de DMF em temperatura ambiente foi adicionado NaH a 60% em óleo (8 mg, 0,199 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora, em temperatura ambiente em seguida bromo acetato de etila (0,018 mL, 0,159 mmol, 1,2 equivalentes) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi extinguida com uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de carbonato de sódio, com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 64.

[00531] LC-MS: MW (calculada): 536; m/z MW (observada): 537 (M+1)

2.20. Composto 76: 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido



[00532] O composto 76 é preparado a partir do intermediário Gen-5-i e 2-(3,6-Di-hidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano usando o método F2 para fornecer 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-tiopiran (Gen-10-g).

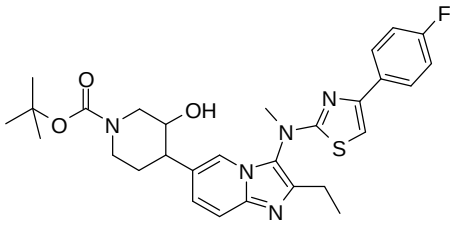


[00533] Sal de tetrabutilamônio de oxona (489 mg, 0,3 mmol, 1,5 equivalentes) foi adicionado a uma solução de 4-(2-etil-3-((4-(4-cloro-fenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-tiopiran Gen-10-g (93,5 mg, 0,2 mmol, 1 equivalente) em DCM (1,1 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, em seguida salmoura foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano, em seguida as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para fornecer o composto 76.

[00534] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,81 (2 H, d), 7,77 (1 H, bs), 7,61 (1 H, d), 7,37 (2 H, d), 7,29 (1 H, d), 6,76 (1 H, s), 5,90 (1 H, t), 3,79 (2 H, bs), 3,63 (3 H, s), 3,26 - 3,20 (2 H, m), 3,15 - 3,07 (2 H, m), 2,77 (2 H, q), 1,35 (3 H, t)

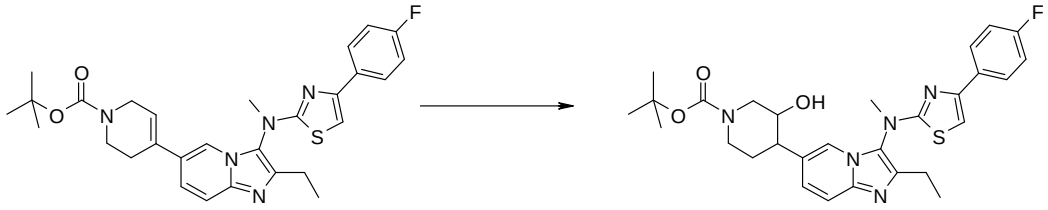
[00535] LC-MS: MW (calculada): 498 (^{35}Cl), 500 (^{37}Cl); m/z MW (observada): 499 (^{35}Cl M+1), 501 (^{37}Cl M+1)

2.21. Composto 78: 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila



[00536] O composto 78 é preparado a partir do intermediário Gen-5-c e terc-butil éster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-

il)-piperidina-1-carboxílico usando o método F2 para fornecer terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico.

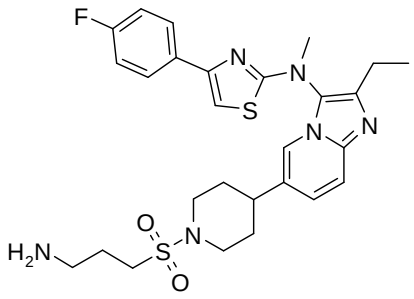


[00537] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,15 g, 0,28 mmol, 1 equivalente) em 6 mL de THF a 0℃ sob nitrogênio foi adicionado BH_3.THF a 1 M em THF (2,81 mL, 2,81 mmol, 10 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 0℃ durante 4 horas, em seguida em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reacional foi resfriada para 0℃, em seguida NaOH a 2 M (6 mL) e H_2O_2 a 30% aquoso (6 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi refluxada durante 3 horas em seguida resfriada para temperatura ambiente e THF foi removida em vácuo. A fase aquosa restante foi extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptano/EtOAc: 100/0 a 40/60) para fornecer o composto 78.

[00538] ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,04 (1 H, d), 7,96 - 7,92 (2 H, m), 7,65 - 7,61 (1 H, m), 7,57 - 7,54 (1 H, m), 7,10 (2 H, t), 7,03 (1 H, s), 4,37 - 4,33 (1 H, m), 4,19 - 4,16 (1 H, m), 3,75 - 3,61 (4 H, m), 2,91 - 2,78 (3 H, m), 2,73 - 2,60 (2 H, m), 1,91 - 1,66 (2 H, m), 1,52 (9 H, d), 1,39 (3H, t)

[00539] LC-MS: MW (calculada): 551; m/z MW (observada): 552 (M+1)

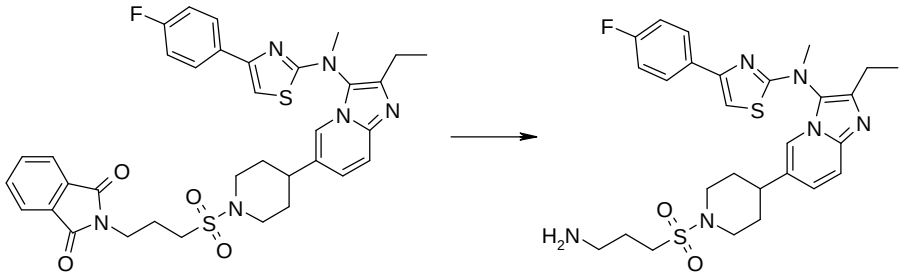
2.22. Composto 90: N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina



Etapa i)

[00540] A reação do intermediário Gen-10-c e cloreto de 3-cloro-propano-1-sulfonila seguindo o método F11 em seguida método sintético geral F12a com ftalimida forneceu o intermediário Gen-10-p.

Etapa ii) {6-[1-(3-Amino-propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il}-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



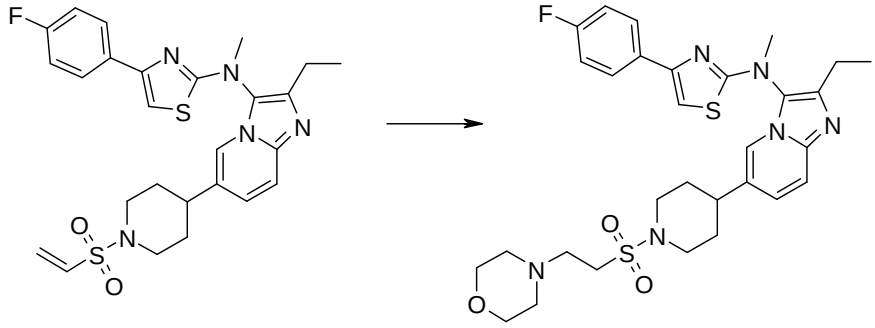
[00541] A uma solução de Intermediário Gen-10-p (0,053 g, 0,077 mmol, 1 equivalente) em 4 mL de EtOH em temperatura ambiente foi adicionado hidrato de hidrazina (0,013 mL, 0,270 mmol, 3,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada 2 horas a 90°C e em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo apreendido com DCM e uma solução de Na_2CO_3 saturado. A fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH) para fornecer o composto 90.

[00542] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,19 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,92 (2 H, bd), 3,61 (3 H, s), 3,16 - 3,02 (1 H, m), 3,01 - 2,69 (7 H, m), 2,68 - 2,51 (1 H, m),

2,11 - 1,97 (2 H, m), 1,96 - 1,87 (2 H, m), 1,86 - 1,66 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)

[00543] LC-MS: MW (calculada): 556; m/z MW (observada): 557 (M+1)

2.23. Composto 91: N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina:

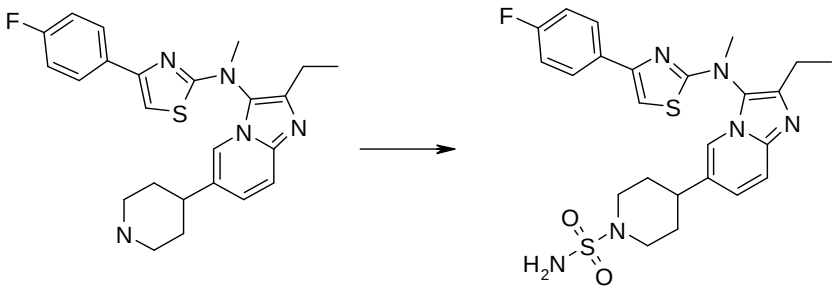


[00544] A uma solução de Gen-10-y (0,026 g, 0,049 mmol, 1 equivalente) em 2 mL de MeCN em temperatura ambiente foi adicionada morfolina (0,013 mL, 0,148 mmol, 3 equivalentes). A mistura reacional foi agitada durante 45 minutos em temperatura ambiente em seguida bromo acetato de etila (0,009 mL, 0,079 mmol, 1.2 equivalentes) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 90 ℃ durante 4,5 horas e em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 98/2) para fornecer o composto 91.

[00545] ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,99 - 7,81 (3 H, m), 7,51 (2 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,96 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,75 - 3,58 (7 H, m), 3,24 (2 H, t), 2,95 (2 H, t), 2,89 - 2,66 (5 H, m), 2,55 (4 H, bs), 1,92 (2 H, d), 1,85 - 1,67 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)

[00546] LC-MS: MW (calculada): 612; m/z MW (observada): 613 (M+1)

2.24. Composto 92: 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidina-1-sulfonamida

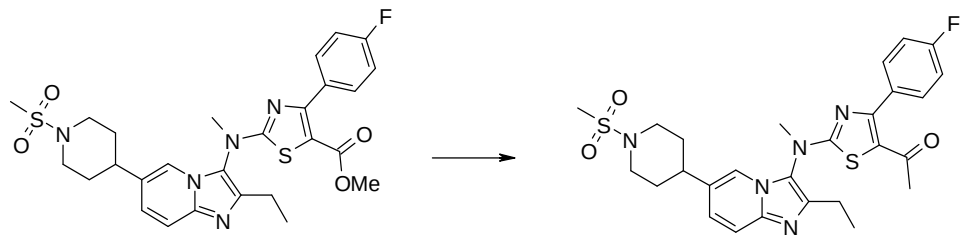


[00547] A uma solução de Gen-10-c (0.05 g, 0.115 mmol, 1 equivalente) em dioxano (2 mL) foi adicionada sulfamida (0.039 g, 0,402 mmol, 3,5 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida a 110℃ sob irradiação por micro-ondas durante 45 minutos. Após resfriar, água e EtOAc foram adicionados à mistura reacional, a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer o composto 92.

[00548] ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,93 - 7,84 (3 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 3,75 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,76 - 2,66 (5 H, m), 1,90 (2 H, bd), 1,83 (2 H, qd), 1,32 (3 H, t)

[00549] LC-MS: MW (calculada): 514; m/z MW (observada): 515 (M+1)

2.25. Composto 105: 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona



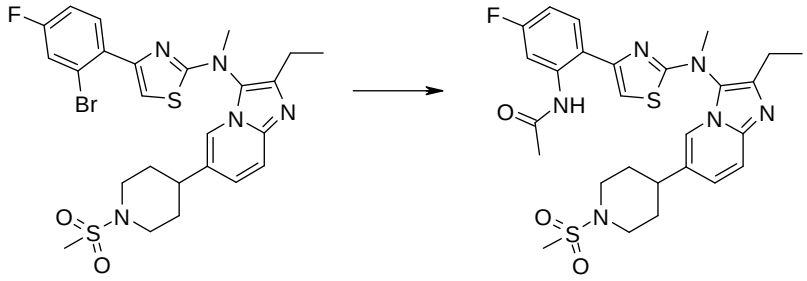
[00550] A uma solução de composto 104 (0,06 g, 0,11 mmol, 1 equivalente) em 2 mL de THF a -78℃ sob argônio foi adicionado MeLi a 1,6 M em Et_2O (0,1 mL, 0,16 mmol, 1,45 equivalentes) gota a gota. A

mistura reacional foi agitada a -78 ℃ durante 1 ho ras, em seguida aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 4 dias. A mistura reacional foi extinguida com uma solução saturada de cloreto de amônio, a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 105.

[00551] ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,96 (1 H, s), 7,69 - 7,60 (2 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,23 (2 H, t), 3,85 (2 H, d), 3,59 (3 H, s), 2,91 - 2,81 (5 H, m), 2,80 - 2,68 (3 H, m), 2,00 (3 H, s), 1,99 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)

[00552] LC-MS: MW (calculada): 555; m/z MW (observada): 556 (M+1)

2.26. Composto 106: N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil) acetamida



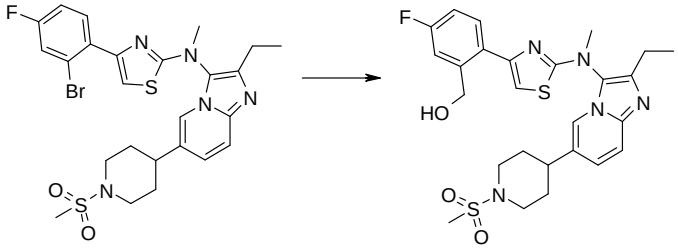
[00553] Ao intermediário Gen-10-al (0,07 g, 0,118 mmol, 1 equivalente), acetamida (0,009 g, 0,141 mmol, 1,2 equivalentes), carbonato de césio (0,054 g, 0,165 mmol, 1,4 equivalentes), Xantphos (0,010 g, 0,017 mmol, 0,15 equivalentes) e $Pd_2(dba)_3$ (0,006 g, 0,006 mmol, 0,05 equivalentes) em um tubo selado sob argônio foi adicionado dioxano desgaseificado. A mistura reacional foi aquecida a 100 ℃ durante 6 horas. Após resfriar para temperatura ambiente a mistura reacional foi filtrada em Celpure® P65 e o resíduo é lavado com EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo e o produto cru foi purificado por cromato-

grafia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH) para fornecer o composto 106**.**

[00554] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,56 (1 H, bs), 8,43 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd), 7,22 (1 H, d), 6,84 - 6,73 (2 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,87 - 2,71 (7 H, m), 2,71 - 2,54 (1 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,02 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)

[00555] LC-MS: MW (calculada): 570; m/z MW (observada): 571 (M+1)

2.27. Composto 107: (2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol

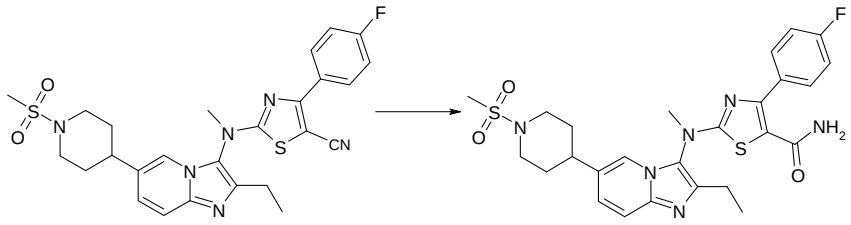


[00556] A uma solução de intermediário Gen-10-al (0,050 g, 0,084 mmol, 1 equivalente) em 0,84 mL de THF a -78℃ sob argônio foi adicionado iPrMgCl.LiCl a 1,3 M em THF (0,32 mL, 0,421 mmol, 5 equivalentes) gota a gota. A mistura reacional foi aquecida de -78℃ a 0℃ durante 1 hora, em seguida foi adicionado iPrMgCl.LiCl 1,3 a M em THF (0,32 mL, 0,421 mmol, 5 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1,5 horas. Neste ponto, paraformaldeído (0,025 g, 0,843 mmol, 10 equivalentes) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada agitar durante a noite. A mistura reacional foi extinguida com uma solução saturada de cloreto de amônio e em seguida filtrada em celita. As duas fases do filtrado foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 107.

[00557] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (2 H, dd), 7,53 (1 H, dd), 7,17 (2 H, td), 7,05 (1 H, td), 6,64 (1 H, s), 4,60 (2 H, d), 3,97 (2 H, d), 3,58 (3 H, s), 2,87 - 2,59 (8 H, m), 2,05 - 1,76 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)

[00558] LC-MS: MW (calculada): 543; m/z MW (observada): 544 (M+1)

2.28. Composto 137: 2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxamida

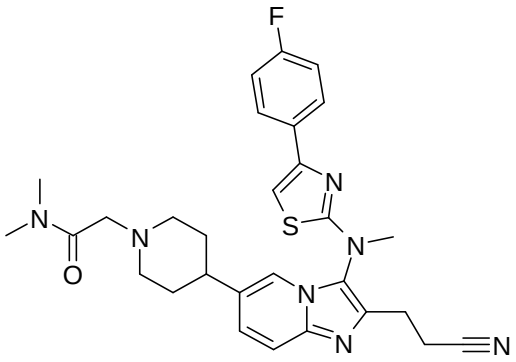


[00559] Uma solução de composto 136 (0,050 g, 0,093 mmol, 1 equivalente) in H_2SO_4 (208 µL, 3,90 mmol, 42 equivalentes) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida água foi adicionada à água de mistura reacional, e a reação foi neutralizada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado. O produto cru foi filtrado e lavado com água duas vezes. O sólido obtido foi secado em vácuo durante 48 horas para fornecer o composto 137.

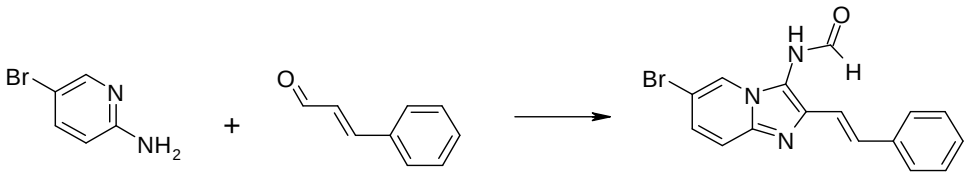
[00560] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10 (1 H, s), 7,75 (2 H, t), 7,54 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,25 (2 H, t), 3,68 (2 H, d), 3,50 (3 H, s), 3,30 (2 H, s)NH2, 2,89 (3 H, s), 2,82 - 2,71 (3 H, m), 2,63 (2 H, q), 1,92 - 1,83 (2 H, m), 1,81 - 1,71 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)

[00561] LC-MS: MW (calculada): 556; m/z MW (observada): 557 (M+1)

2.29. Composto 174: 2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

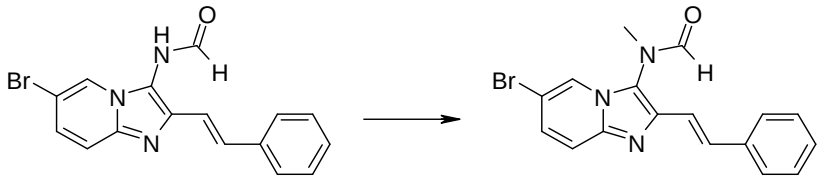


Etapa i)



[00562] A reação de 2-amino-5-bromo-piridina com Z-cinnamaldeído de acordo com o método geral B1 forneceu o intermediário Gen-2-g (E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida.

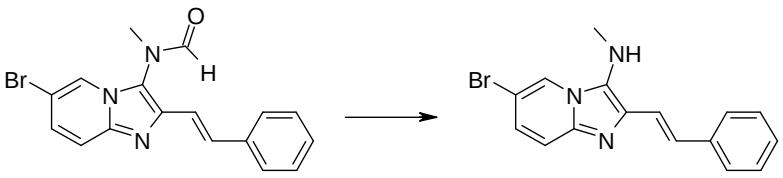
Etapa ii)



[00563] A metilação de intermediário Gen-2-g seguindo o método geral C1 induz ao intermediário Gen-3-g (E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metilformamida.

[00564] LC-MS: MW (calculada): 355 (^{79}Br), 357 (^{81}Br); m/z (observada): 356 (^{79}Br M+1), 358 (^{81}Br M+1)

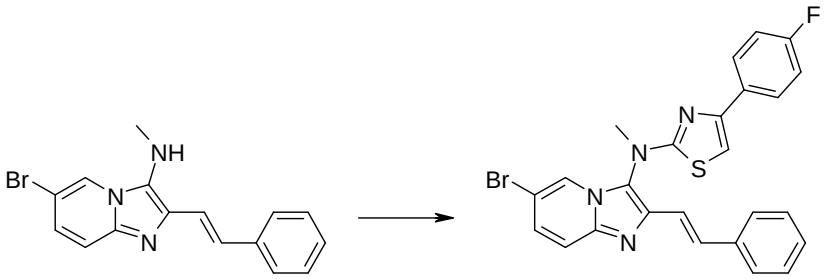
Etapa iii)



[00565] A desformilação de intermediário Gen-3-g é realizada de acordo com o método D1 para fornecer o intermediário Gen-4-f (E)-6-bromo-N-metil-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-amina.

[00566] LC-MS: MW (calculada): 327 (^{79}Br), 329 (^{81}Br); m/z (observada): 328 (^{79}Br M+1), 330 (^{81}Br M+1)

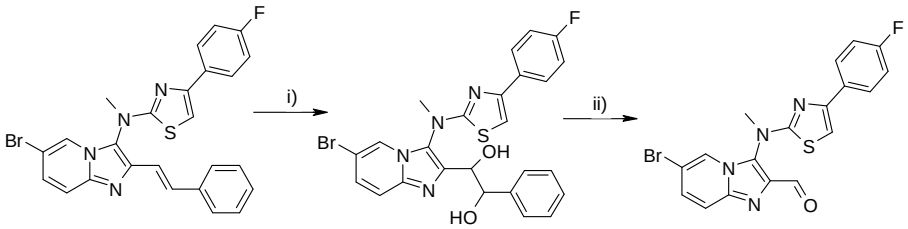
Etapa iv)



[00567] Intermediário Gen-4-f é reagido com 2-bromo-1-(4-fluorofenil) etanona de acordo com o método geral E1 para induzir ao intermediário Gen-5-p (E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina.

[00568] LC-MS: MW (calculada): 504 (^{79}Br), 506 (^{81}Br); m/z (observada): 505 (^{79}Br M+1), 507 (^{81}Br M+1)

Etapa v)



Gen-5-p **Gen-5-ab** **Gen-5-p**

Etapa i)

[00569] A uma solução de intermediário Gen-5-p (16,2 g, 32,1 mmol, 1 equivalente) em DCM (500 mL) resfriada a 3°C foi adicionado tetróxido de ósmio (em t-BuOH, 14,6 g, 1,44 mmol, 0,045 equivalentes). N-metilmorfolina-4-óxido (8,6 g, 63,6 mmol, 2 equivalentes) foi adicionado e a reação mantida agitação. Após 20 minutos, uma porção adicional de N-metilmorfolina-4-óxido (4,3 g, 31,8 mmol, 1 equivalente) foi adicionado, esta operação foi realizada 7 vezes (até conversão completa de material de partida foi observada). A reação foi extinguida por adição de água (500 mL). As camadas foram separadas e a ca-

mada aquosa foi extraída com DCM (2 × 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com DCM/MeOH 99,5/0,5 a 95/5) para fornecer o intermediário Gen-5-q (6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridina-2-carbaldeído) e Gen-5-ab 1-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)-2-feniletano-1,2-diol.

[00570] Gen-5-q LC-MS: MW (calculada): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z (observada): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)

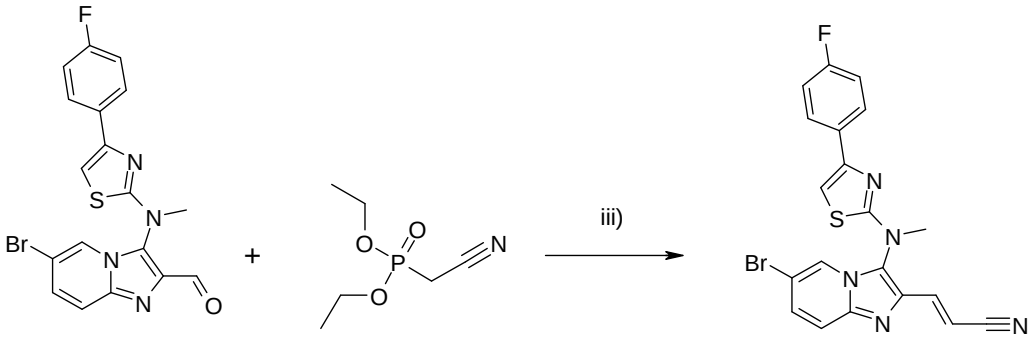
[00571] Gen-5-ab LC-MS: MW (calculada): 538 (^{79}Br), 540 (^{81}Br); m/z (observada): 539 (^{79}Br M+1), 541 (^{81}Br M+1)

Etapa ii)

[00572] Uma solução de 1-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)-2-feniletano-1,2-diol (Gen-5-ab) (10,8 g, 20 mmol, 1 equivalente) em DCM (500 mL) foi resfriada para -4℃. Tetraacetato de chumbo (secado antes do uso, 13,3 g, 30 mmol, 1,5 equivalentes) foi adicionado e agitado a -4 ℃ durante 0,5 horas. A reação foi extinguida por adição de água (500 mL). A mistura foi filtrada e as camadas no filtrado foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 × 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer uma quantidade adicional de intermediário Gen-5-q 6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridina-2-carbaldeído.

[00573] LC-MS: MW (calculada): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z (observada): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)

Etapa iii)

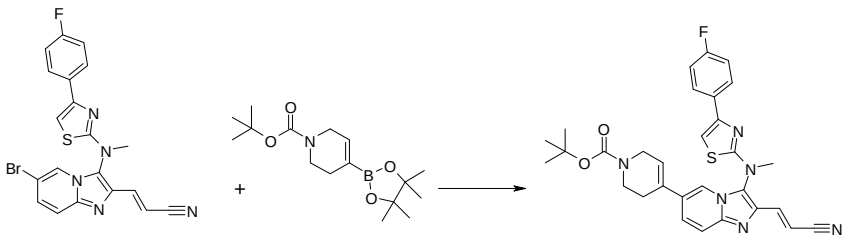


Gen-5-q **Gen-5-ac**

[00574] Hidreto de sódio (60% em suspensão de óleo, 55,2 mg, 1,38 mmol, 1,15 equivalentes) foi adicionada a uma solução de cianometilfosfonato de dietila (234 mg, 1,32 mmol, 1,1 equivalentes) em THF anidroso (5 mL). A suspensão branca resultante foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente e em seguida resfriada para -78℃. Intermediário Gen-5-q (518 mg, 1,2 mmol, 1 equivalente) dissolvido em THF anidroso (10 mL) foi adicionado com uma bomba de seringa em uma taxa de 60 mL/hora. A mistura foi agitada durante 0,5 hora a -78℃, em seguida deixada aquecer para tempe ratura ambiente e agitada durante mais 20 minutos. A mistura reacional foi extinguida por adição de água (100 mL) e extraída com EtOAc (3 × 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com heptanos/EtOAc 70/30 a 65/35) para fornecer 3-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridina-2-il)acrilonitrila (Gen-5-ac).

[00575] LC-MS: MW (calculada): 453 (^{79}Br), 455 (^{81}Br); m/z (observada): 454 (^{79}Br M+1), 456 (^{81}Br M+1)

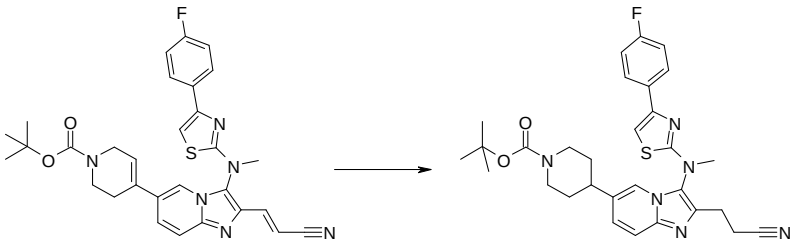
Etapa vii)



[00576] Acoplamento Suzuki de 3-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridina-2-il)acrilonitrila (Gen-5-ac) com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol an-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila de acordo com o método geral F2 forneceu 4-(2-(2-cianovinyl)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridina-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila.

[00577] LC-MS: MW (calculada): 556; MW (observada): 557 (M+1)

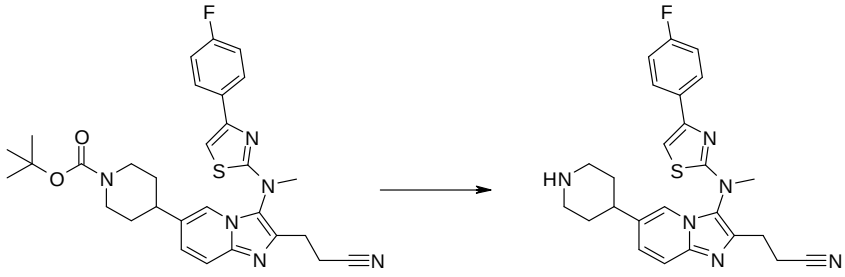
Etapa viii)



[00578] A redução do último composto é realizada de acordo com o método geral F6 na presença de uma quantidade catalítica de ácido acético para fornecer 4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino) imidazo [1,2-a] piridina-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.

[00579] LC-MS: MW (calculada): 560; m/z (observada): 561 (M+1)

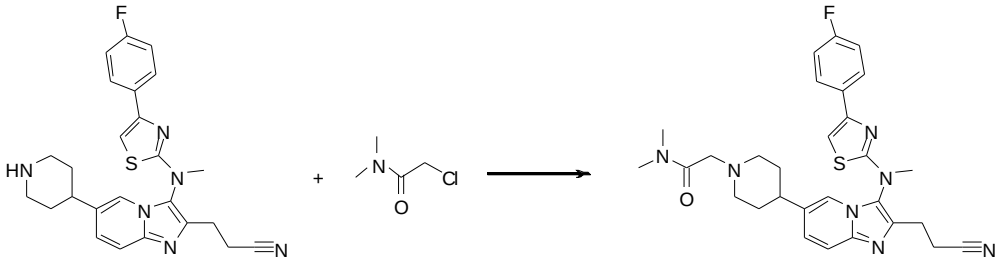
Etapa ix)



[00580] A desproteção de Boc do último composto é realizada de acordo com o método geral F5b para fornecer o intermediário Gen-10-aa.

[00581] LC-MS: MW (calculada): 460; m/z (observada): 461 (M+1)

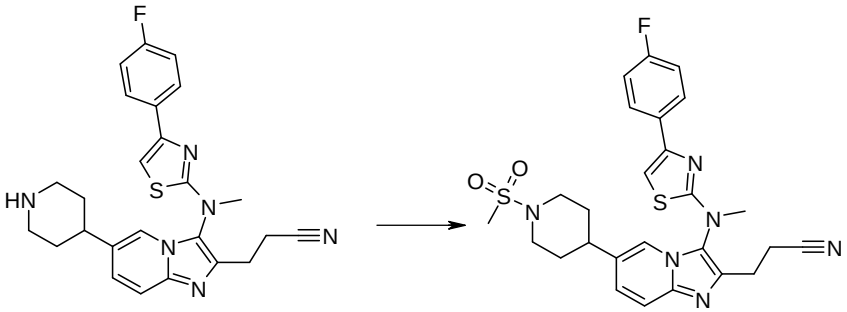
Etapa x)



[00582] Intermediário Gen-10-aa é alquilado com 2-cloro-N,N-dimetilacetamida usando o método geral F8 para fornecer o composto esperado 174.

2.30. Composto 175: 3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil) amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-2-il) propanonitrila

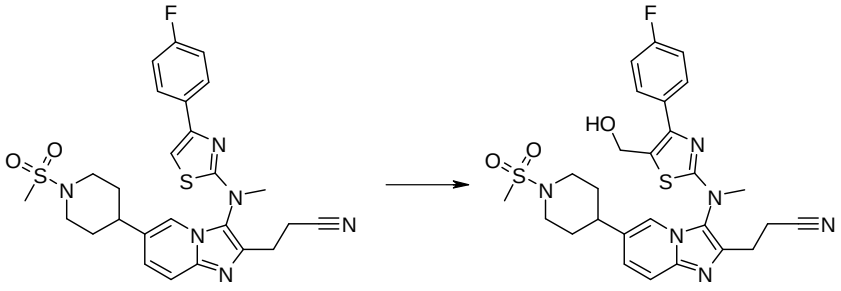
Etapa i)



[00583] O intermediário Gen-10-aa é sulfonilado com cloreto de metanossulfonila usando o método geral F11 para fornecer 3-(3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanonitrila.

[00584] LC-MS: MW (calculada): 538; m/z (observada): 539 (M+1)

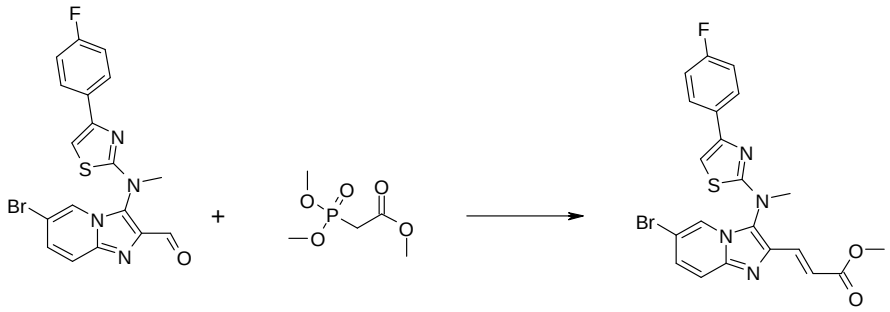
Etapa ii:



[00585] O último composto é reagido sob condições de método geral F14 para fornecer o composto esperado 175.

2.31. Composto 176: 3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanamida

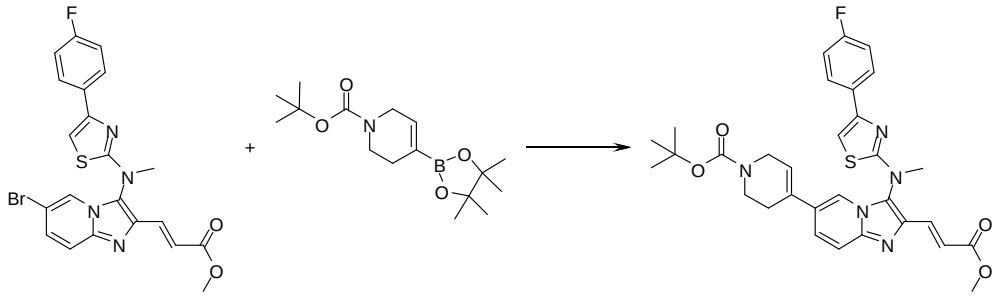
Etapa i)



[00586] Hidreto de sódio (60% em suspensão de óleo, 92 mg, 2,3 mmol, 1,15 equivalentes) foi adicionado a uma solução de 2-(dimetoxifosforil)acetato de metila (401 mg, 2,2 mmol, 1,1 equivalentes) em THF anidroso (20 mL). A suspensão branca resultante foi agitada durante 20 minutos em temperatura ambiente e em seguida resfriada para -78℃. O intermediário Gen-5-q (863 mg, 2,0 mmol, 1 equivalente) dissolvido em THF anidroso (15 mL) foi adicionado com uma bomba de seringa em uma taxa de 45 mL/hora. A mistura foi agitada durante 50 minutos a -78℃, em seguida deix ada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante mais 40 minutos. A mistura reacional foi evaporado. Salmoura (50 mL) foi adicionada ao produto cru e a mistura foi extraída com EtOAc (3 × 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com heptanos/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer o intermediário Gen-5-ad.

[00587] LC-MS: MW (calculada): 486 (^{79}Br), 488 (^{81}Br); m/z (observada): 487 (^{79}Br M+1), 489 (^{81}Br M+1)

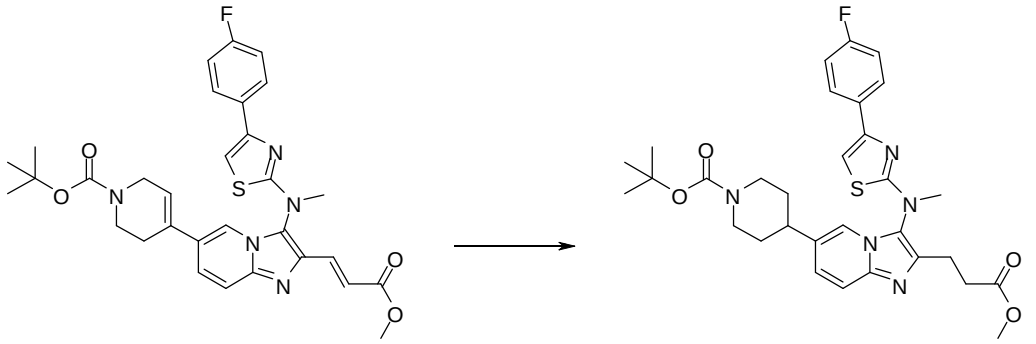
Etapa ii)



[00588] Acoplamento Suzuki de 3-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)acrilato de metila com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila de acordo com o método geral F2 forneceu 4-(3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila.

[00589] LC-MS: MW (calculada): 589; MW (observada): 590 (M+1)

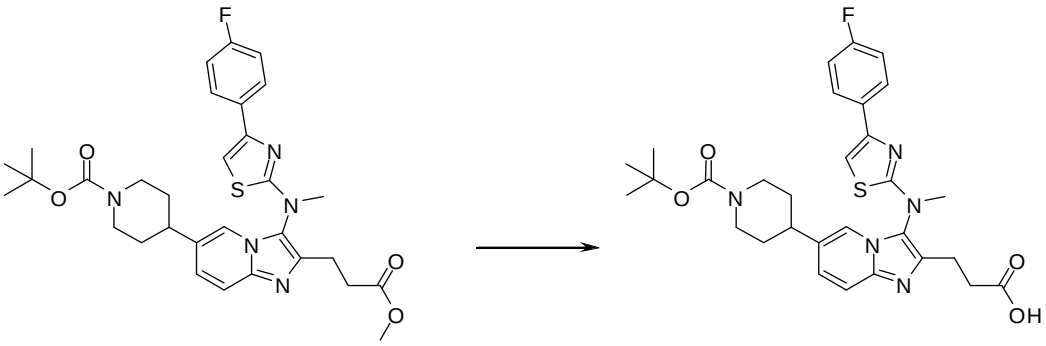
Etapa iii)



[00590] A redução do último composto é realizada de acordo com o método geral F6 na presença de uma quantidade catalítica de ácido acético para fornecer 4-(3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(3-metóxi-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.

[00591] LC-MS: MW (calculada): 593; m/z (observada): 594 (M+1)

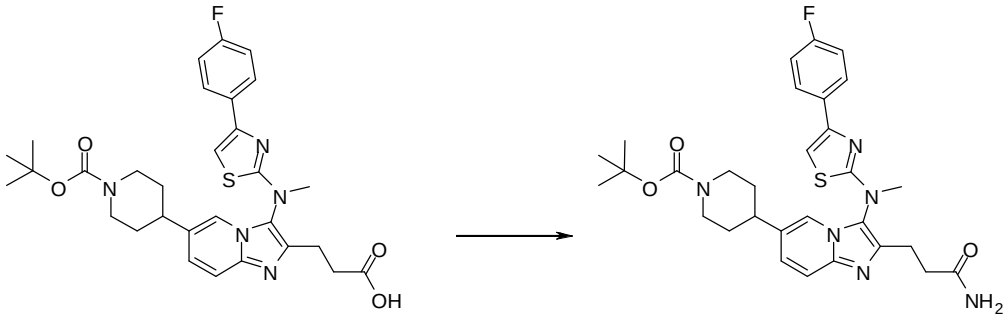
Etapa iv)



[00592] O último composto é saponificado de acordo com o método geral F13 para fornecer ácido 3-(6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanóico.

[00593] LC-MS: MW (calculada): 579; m/z (observada): 580 (M+1)

Etapa v)

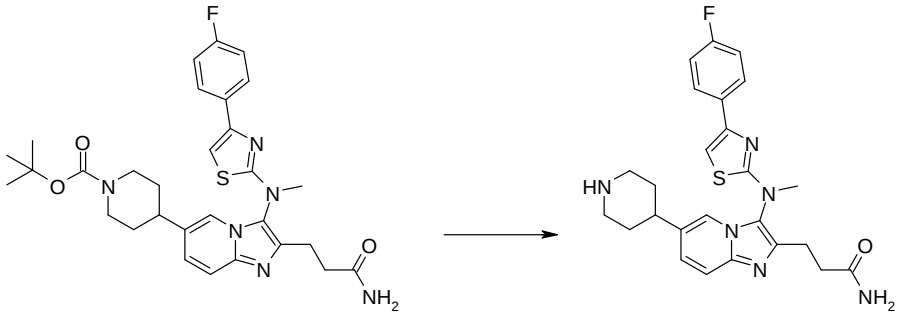


[00594] Uma solução de ácido 3-(6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanóico (220 mg, 0,38 mmol, 1 equivalente) e TEA (211 µL, 1.52 mmol, 4 equivalentes) em DMF (3 mL) foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente. Anidrido de ácido propano fosfônico (226 µL, 0,76 mmol, 2 equivalentes) seguido por cloreto de amônio (40,7 mg, 0,76 mmol, 2 equivalentes) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 dias. TEA (211 µL, 1,52 mmol, 4 equivalentes), anidrido de ácido propano fosfônico (226 µL, 0,76 mmol, 2 equivalentes) e cloreto de amônio (40,7 mg, 0,76 mmol, 2 equivalentes) foram adicionados e a mistura reacional mantida em agitação durante 2 horas. Salmoura foi adicionada (100 mL) e a mistura foi extraída com DCM (3 × 20 mL). As camadas orgâ-

nicas foram combinadas, secada sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para fornecer 4-(2-(3-amino-3-oxopropil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Gen-10-am).

[00595] LC-MS: MW (calculada): 578; m/z (observada): 579 (M+1)

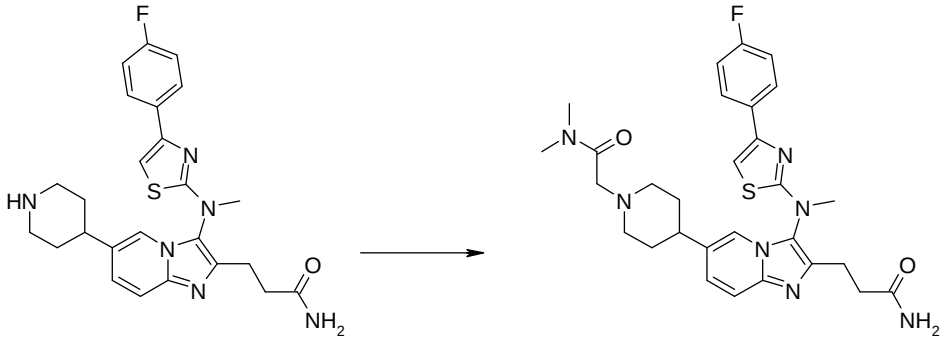
Etapa vi)



[00596] A desproteção de Boc do último composto é realizada de acordo com o método geral F5b para fornecer 3-(3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanamida.

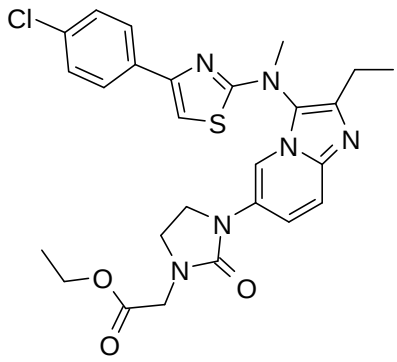
[00597] LC-MS: MW (calculada): 478; m/z (observada): 479 (M+1)

Etapa vii)



[00598] O último composto foi alquilado com 2-cloro-N,N-dimetilacetamida usando o método geral F8 para fornecer o composto esperado 176.

2.32. Composto 184: 2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il) acetato de etila

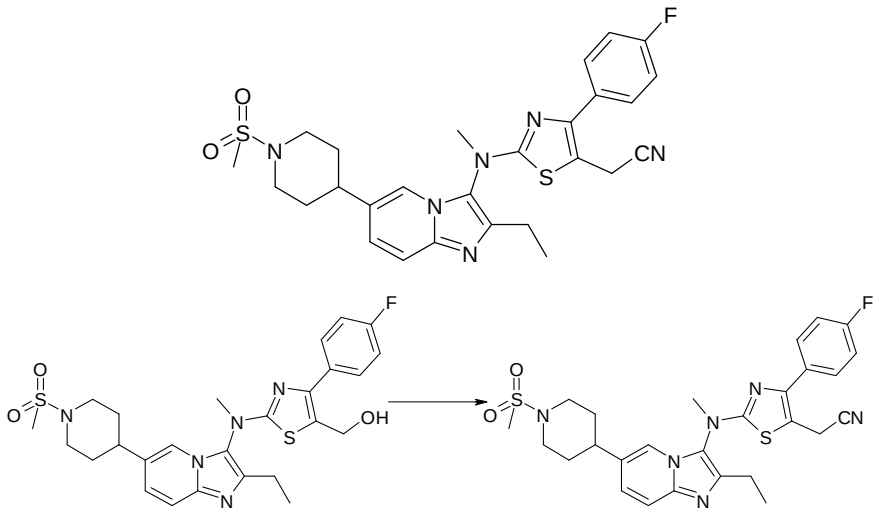


[00599] A uma solução de Gen-10-a (0,30 g, 0,066 mmol, 1 equivalente) em 3 mL de DMF em temperatura ambiente foi adicionado NaH a 60% em óleo (0,004 g, 0,099 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada 45 minutos em temperatura ambiente em seguida bromo acetato de etila (0,009 mL, 0,079 mmol, 1,2 equivalentes) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi extinguida com uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de carbonato de sódio, com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com Heptano/AcOEt: 100/0 a 50/50) para fornecer o composto 184.

[00600] ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 - 8,28 (1 H, m), 7,84 (2 H, d), 7,71 (1 H, dd), 7,57 (1 H, dd), 7,40 - 7,33 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 4,18 (2 H, q), 4,01 (2 H, s), 3,93 - 3,86 (2 H, m), 3,67 - 3,57 (5 H, m), 2,72 (2 H, q), 1,31 (3 H, t), 1,25 (3 H, t)

[00601] LC-MS: MW (calculada): 538 (^{35}Cl), 540 (^{37}Cl); m/z MW (observada): 539 (^{35}Cl M+1), 541 (^{37}Cl M+1)

2.33. Composto 186: 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)acetonitrila

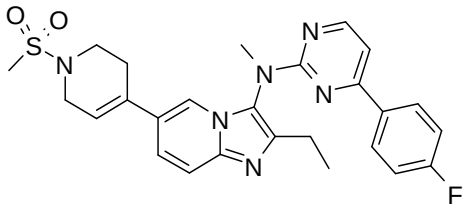


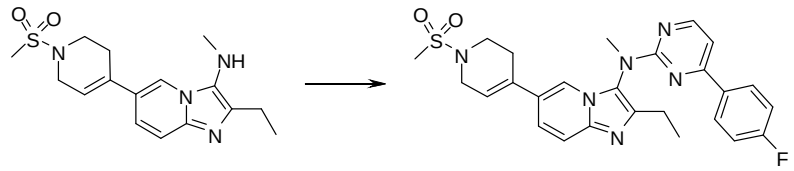
[00602] A uma solução de composto 147 (50 mg, 0.092 mmol, 1 equivalente) com trifenil fosfina (60 mg, 0,23 mmol, 2,5 equivalentes) em THF (1,5 mL) a 0℃ foram adicionados ciano-hidri na de acetona (23 mg, 0,27 mmol, 3 equivalentes) e DEAD (40 mg, 0,23 mmol, 2,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 0 ℃ durante 3 horas, em seguida extinguida por adição de uma solução de $NaHCO_3$ saturado e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, água, e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 186.

[00603] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 - 7,57 (4 H, m), 7,22 - 7,14 (3 H, m), 3,97 (2 H, d), 3,72 (2 H, d), 3,56 (3 H, s), 2,85 - 2,72 (7 H, m), 2,71 - 2,60 (1 H, m), 2,06 - 1,95 (2 H, m), 1,86 (2 H, qd), 1,37 (3 H, t)

[00604] LC-MS: MW (calculada): 552; m/z (observada): 553 (M+1)

2.34. Composto 187: 2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pyrimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-amina



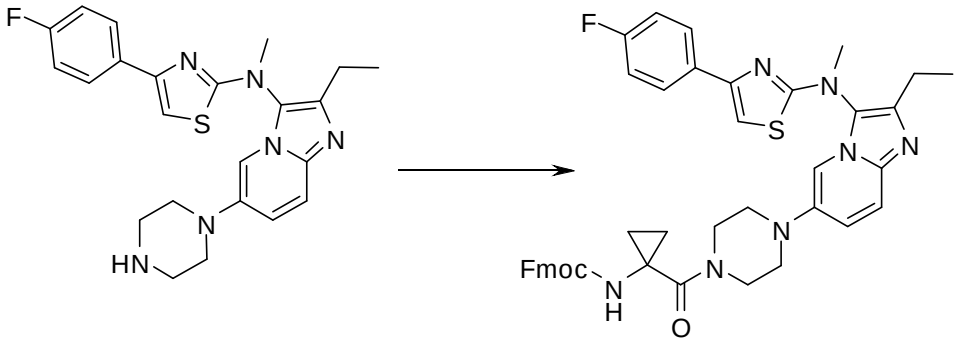


[00605] Ao intermediário Gen-9-a (90 mg, 0,27 mmol, 1 equivalente), 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-pirimidina (63 mg, 0,30 mmol, 1,1 equivalentes), carbonato de césio (0,177 g, 0,54 mmol, 2 equivalentes), Xantphos (0,008 g, 0,014 mmol, 0,05 equivalentes) e acetto de paládio (0,003 g, 0,009 mmol, 0,03 equivalentes) em um tubo selado sob nitrogênio foi adicionado dioxano desgaseificado. A mistura reacional foi aquecida a 130℃ durante a noite. Após resfriar par a temperatura ambiente a mistura reacional foi extinguida com água. A fase aquosa foi extraída com AcOEt três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para fornecer o composto 187.

[00606] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,41 (1 H, d), 8,05 - 7,90 (2 H, m), 7,65 - 7,42 (2 H, m), 7,28 (1 H, dd), 7,13 (3 H, d), 6,03 (1 H, t), 4,00 - 3,87 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,47 (2 H, t), 2,82 (3 H, s), 2,73 (2 H, q), 2,64 - 2,43 (2 H, m), 1,28 (3 H, t)

[00607] LC-MS: MW (calculada): 506; m/z MW (observada): 507 (M+1)

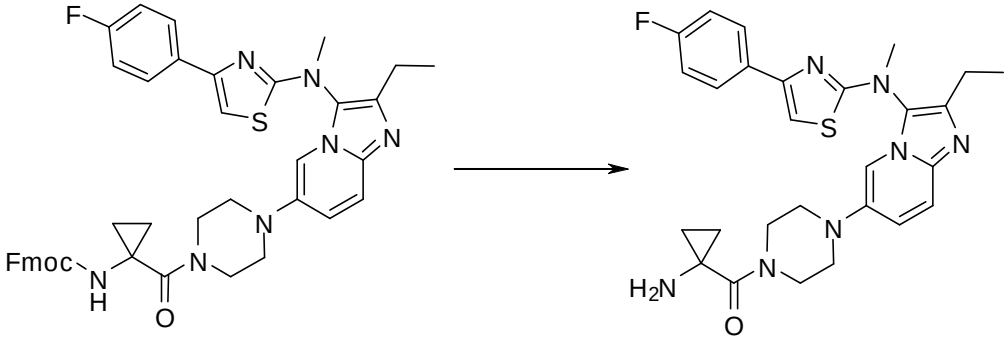
2.35 Composto 202: (1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona



Etapa i)

[00608] Intermediário Gen-10-e foi reagido com ácido Fmoc-1-amino-1-ciclopropano carboxílico de acordo com o método sintético geral F9a para fornecer o derivado protegido por Fmoc.

Etapa ii)



[00609] A uma solução de derivado protegido por Fmoc obtioda na Etapa i) acima (66 mg, 0,089 mmol, 1 equivalente) em uma mistura de DCM/DMF (2/4 mL) foram adicionadas piridina (100 µL, excesso) em seguida morfolina (78 µL, 0,89 mmol, 10 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, em seguida diluída com água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, em seguida a camada orgânica foi lavada com água, e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 98/2) para fornecer o composto 202,

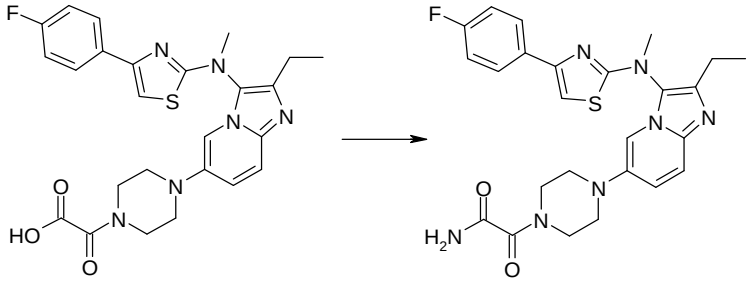
[00610] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,24 - 7,04 (4 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,84 (4 H, bt), 3,61 (3 H, s), 3,04 (4 H, bt), 2,73 (2 H, q), 1,33 (3 H, t), 1,07 - 0,99 (2 H, m), 0,86 - 0,77 (2

H, m)

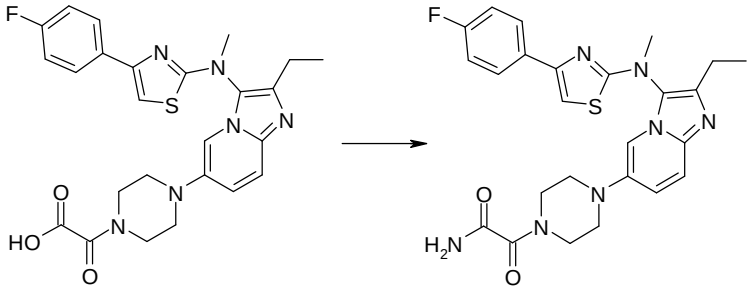
[00611] LC-MS: MW (calculada): 519; m/z (observada): 520 (M+1)

2.36 Composto 204: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida

Etapa i)



[00612] Intermediário Gen-10-e foi reagido com etil éster de ácido cloro-oxo-acético seguindos métodos sintéticos gerais sucessivos F9b e F13 para fornecer ácido [4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-oxo-acético (Intermediário Gen-10-an).



[00613] A uma solução de Intermediário Gen-10-an (24 mg, 0.047 mmol, 1 equivalente) em DCM (3 mL) e THF (2 mL) foram adicionados HOBT (8 mg, 0,057 mmol, 1,2 equivalentes) e EDC.HCl (10 mg, 0,075 mmol, 1,1 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora em seguida uma solução amoníaca a 7 N em MeOH (3 gotas) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida filtrada em celita e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto 204.

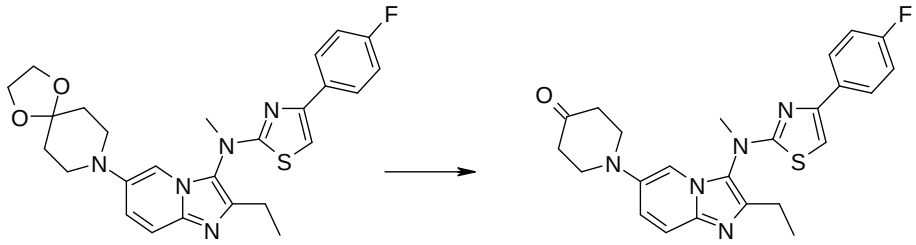
[00614] ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,87 - 7,81 (2 H, m), 7,53

(1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,14 - 7,05 (3 H, m), 7,04 (1 H, bs) NH, 6,66 (1 H, s), 5,59 (1 H, bs) NH, 4,24 (2 H, t), 3,80 (2 H, t), 3,59 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 3,11 - 3,05 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)

[00615] LC-MS: MW (calculada): 507; m/z MW (observada): 508 (M+1)

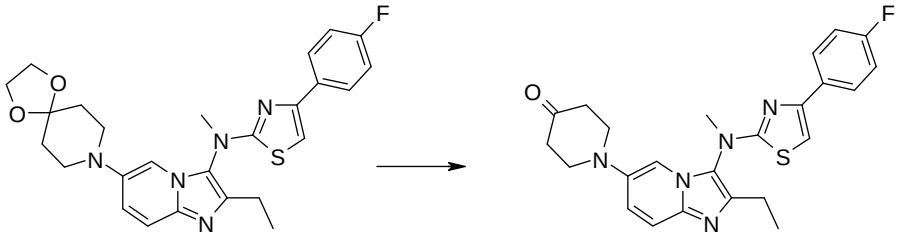
2.37. Composto 211: 1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-4-ol

Etapa i)



[00616] Intermediário Gen-5-c é regido sob condições de método geral F1b com 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano para fornecer o [6-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina (Intermediário Gen-10-ap)

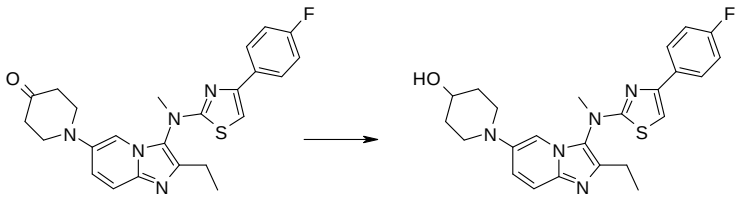
Etapa ii)



[00617] À solução de intermediário Gen-10-ap (162 mg, 0,33 mmol, 1 equivalente) em uma mistura de THF/água (1/1) (1 mL) foi adicionado HCl (6 N em água, 1 mL). A mistura reacional foi agitada a 60℃ durante a noite. Os solventes foram evaporados, em seguida carbonato de sódio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentras. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com heptano/EtOAc: 100/0 a 0/100) para fornecer o intermediário Gen-10-aq.

[00618] LC-MS: MW (calculada): 449; m/z (observada): 450 (M+1)

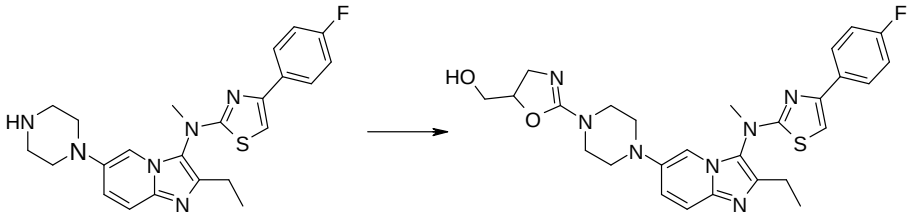
Etapa iii)



[00619] A uma solução de Intermediário Gen-10-aq (70 mg, 0,16 mmol, 1 equivalente) em Etanol (0,5 mL) agitada a 0℃ foi adicionado boroidreto de sódio (5 mg, 0,12 mmol, 0,8 equivalentes). A reação foi agitada durante a noite deixando a temperatura elevar-se para temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, cloreto de amônio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O composto 211 foi em seguida obtido por purificação por LC-MS preparativa.

[00620] LC-MS: MW (calculada): 451; m/z (observada): 452 (M+1)

2.38. Composto 222: {2-[4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-4,5-di-hidro-oxazol-5-il}-metanol

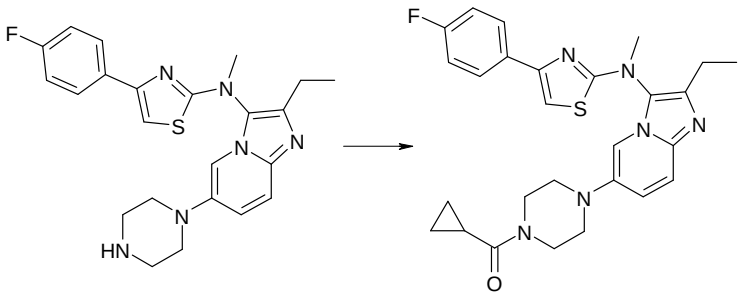


[00621] Uma solução de intermediário Gen-10-c (300 mg, 0,69 mmol, 1 equivalente), 4-(clorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona (103 mg, 0,76 mmol, 1,1 equivalentes), Cs_2CO_3 (450 mg, 1,38 mmol, 2 equivalentes) e NaI (103 mg, 0,69 mmol, 1 equivalente) em DMF (3 mL) foi agitada a 90℃ durante a noite. Água foi adicionada e a mistu ra reacional foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0

a 90/10) e HPLC preparativa para fornecer o composto 222.

[00622] LC-MS: MW (calculada): 534; m/z (observada): 535 (M+1)

2.39 Composto 227: Ciclopropil-[4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-metanona

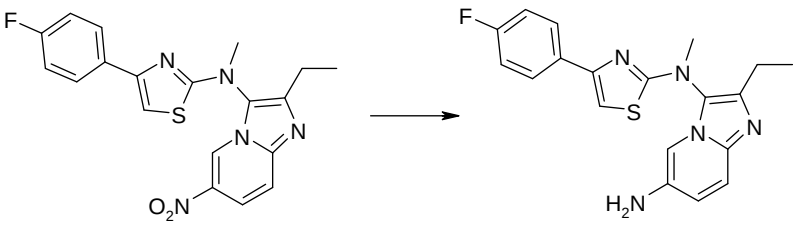


[00623] A uma solução de Gen-10-e (200 mg, 0,423 mmol, 1 equivalente) em DCM (3 mL) foram adicionados TEA (294 mg, 2,114 mmol, 5 equivalentes) seguido pelo cloreto de 4-bromo-butirila (73 µL, 0,634 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida foi extinguida com água e a camada aquosa foi extraída com DCM duas vezes. A camada orgânica foi lavada com água, e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 97/3) para fornecer o composto 227.

[00624] LC-MS: MW (calculada): 504; m/z MW (observada): 505 (M+1)

2.40 Composto 229: [6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina

Etapa i)

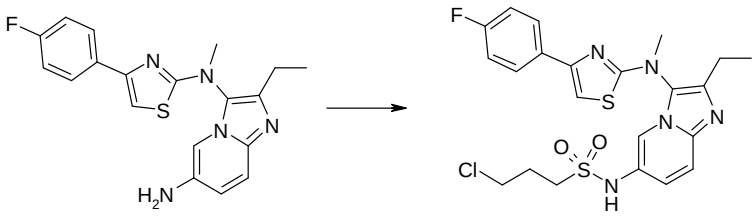


[00625] A uma solução de cloreto de amônio (440 mg, 8,23 mmol, 4

equivalentes) em água (10 mL) foram adicionados uma solução de Gen-5-z (818 mg, 2,058 mmol, 1 equivalente) em MeOH (5 mL) e THF (5 mL), seguido por ferro (460 mg, 8,23 mmol, 4 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a 70 ℃ durante 3 horas. Os solventes foram evaporados. O resíduo foi ressuspenso/dissolvido em EtOAc/água, esta mistura foi filtrada sobre celita antes da separação. A fase aquosa separada foi extraída uma vez mais com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para fornecer o intermediário Gen-5-af.

[00626] LC-MS: MW (calculada): 367; m/z MW (observada): 368 (M+1)

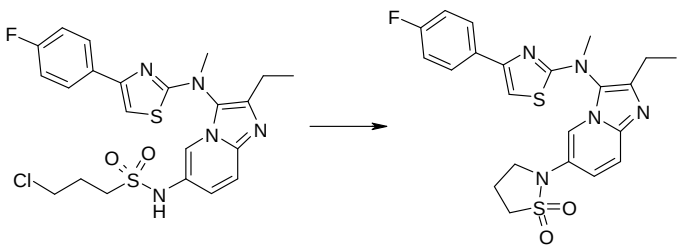
Etapa ii)



[00627] Intermediário Gen-5-af foi reagido com cloreto de 3-cloro-propano-1-sulfonila usando o método geral F11 para fornecer o intermediário (2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-amida de ácido 3-cloro-propano-1-sulfônico (Intermediário Gen-10-ao).

[00628] LC-MS: MW (calculada): 507 (^{35}Cl), 509 (^{37}Cl); m/z MW (observada): 508 (^{35}Cl M+1), 510 (^{37}Cl M+1)

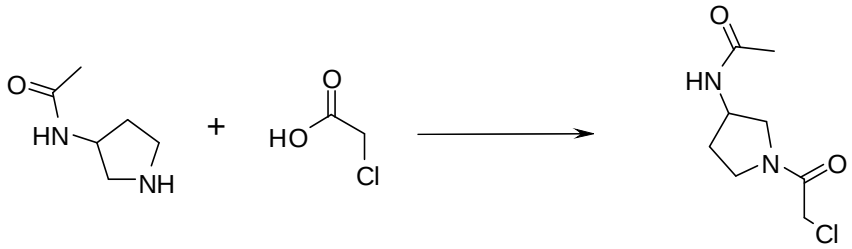
Etapa iii)



[00629] A uma solução do derivado de cloro Gen-10-ao (55 mg, 0,108 mmol, 1 equivalente) em DMF (2 mL) foi adicionado acetato de potássio (32 mg, 0,325 mmol, 3 equivalentes), a mistura reacional foi aquecida a 90 ℃ durante 1 hora, em seguida a 60℃ durante a noite. Após resfriar, água e EtOAc foram adicionados à mistura reacional, a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para fornecer o composto 229.

[00630] LC-MS: MW (calculada): 471; m/z MW (observada): 472 (M+1)

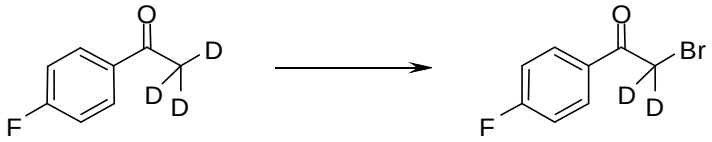
2.41 Intermediário Gen-13-j: N-[1-(2-Cloro-acetil)-pirrolidin-3-il]-acetamida



[00631] A uma solução de ácido cloroacético (0,715 g, 7,56 mmol, 1 equivalente) em DCM (15 mL) e THF (12 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDC.HCl (1,89 g, 9,83 mmol, 1,3 equivalentes) e HOBt (1,33 g, 9,83 mmol, 1,3 equivalentes). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida 3-acetamidopirrolidina (1,26 g, 9,83 mmol, 1,3 equivalentes) foi adicionada. Após agitar dois dias em temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água, HCl a 1 M, e DCM. A fase aquosa foi extraída com DCM cinco vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de $NaHCO_3$ saturado, com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O óleo cru resultante foi usado no estado em que se encontra na etapa seguinte.

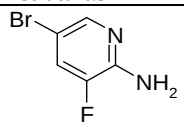
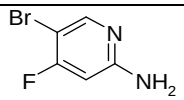
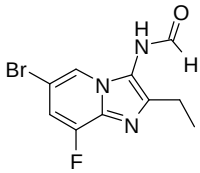
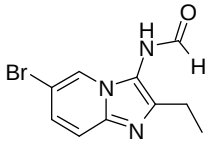
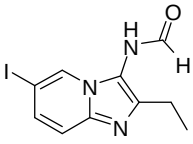
[00632] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 5,33 - 5,01 (2 H, m), 4,60 - 4,41 (1 H, m), 3,79 - 3,65 (2 H, m), 3,63 - 3,44 (2 H, m), 1,97 (3 H, d), 1,90 - 1,80 (2 H, m)

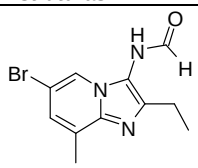
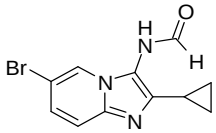
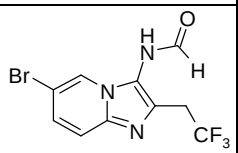
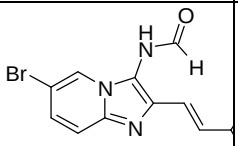
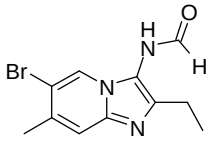
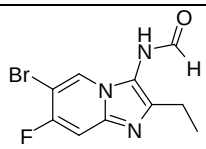
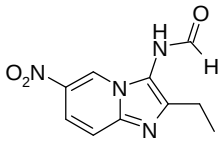
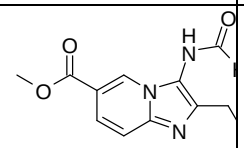
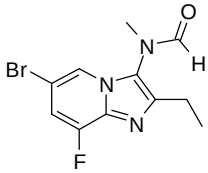
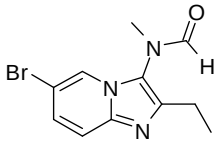
2.42 Intermediário Gen-11-d: 2-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-d_2 etanona

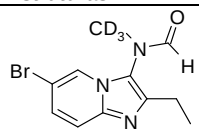
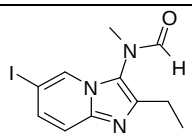
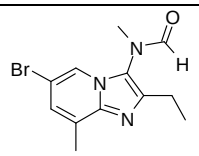
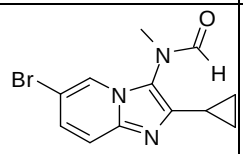
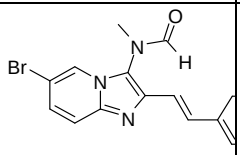
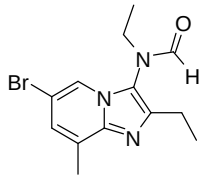
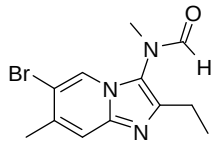
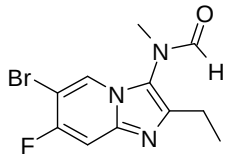
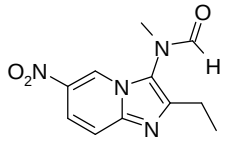
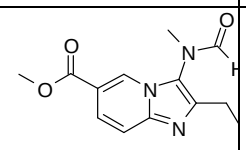


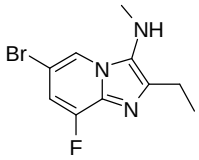
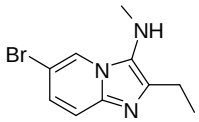
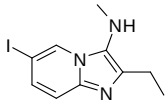
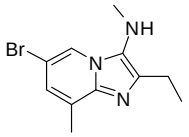
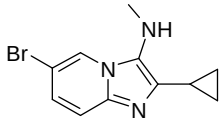
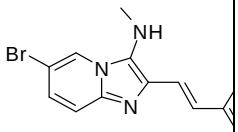
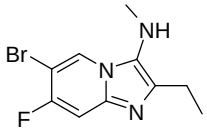
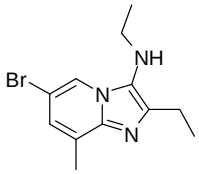
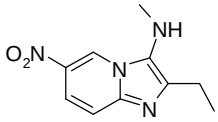
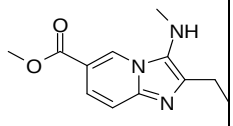
[00633] Uma mistura de material de partida (Kolonko & Reich, 2008) (1,04 g, 7,37 mmol, 1 equivalente) e Br_2 imobilizado em resina usado em grande excesso e clorofórmio deuterado foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi filtrada, lavada com clorofórmio deuterado. O filtrado foi concentrado em vácuo e o produto cru foi usado diretamente na etapa seguinte.

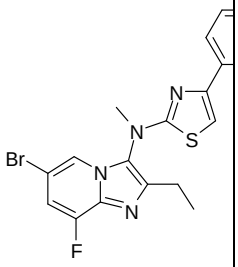
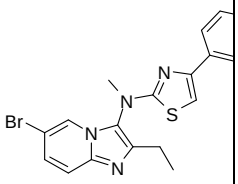
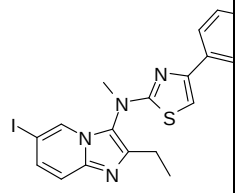
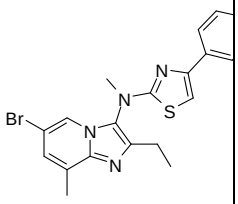
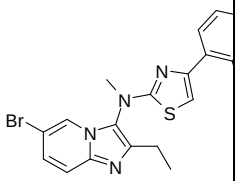
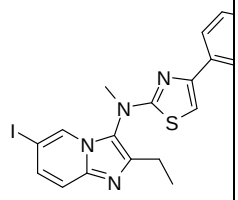
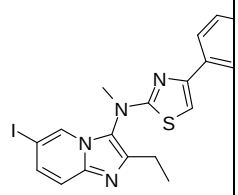
Tabela I. Intermediários usados com respeito aos compostos da invenção.

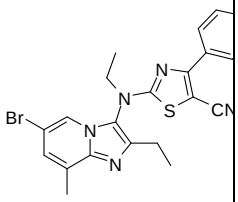
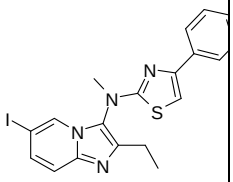
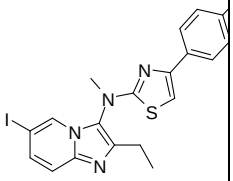
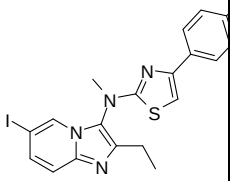
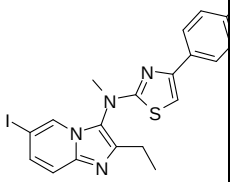
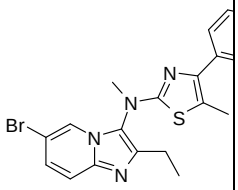
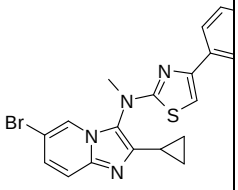
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-1-a		2-amino-5-Bromo-3-fluoropiridina	A	190 (^{79}Br), 192 (^{81}Br)	191 (^{79}Br M+1), 193 (^{81}Br M+1)
Gen-1-b		5-Bromo-4-fluoro-piridin-2-ilamina	A	190 (^{79}Br), 192 (^{81}Br)	N.A.
Gen-2-a		*N*-(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	Gen-1-a B1	285 (^{79}Br), 287 (^{81}Br)	286 (^{79}Br M+1), 288 (^{81}Br M+1)
Gen-2-b		N-(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B1	267 (^{79}Br), 269 (^{81}Br)	268 (^{79}Br M+1), 270 (^{81}Br M+1)
Gen-2-c		N-(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B1	315	316 (M+1)

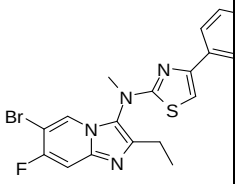
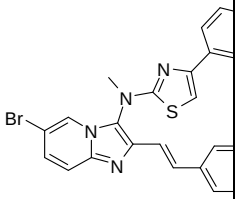
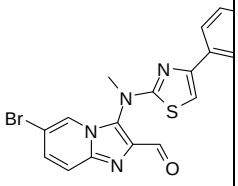
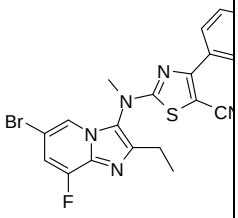
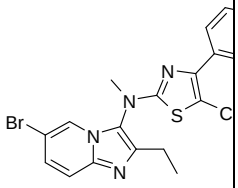
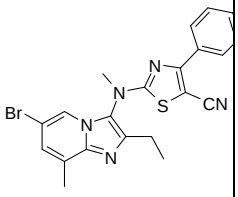
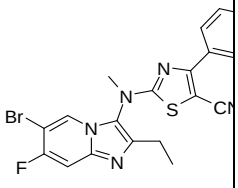
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-2-d		N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B1or B2	281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br)	284 (^{81}Br M+1)
Gen-2-e		N-(6-Bromo-2-ciclopropil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B2	279 (^{79}Br), 281 (^{81}Br)	280 (^{79}Br M+1), 282 (^{81}Br M+1)
Gen-2-f		N-[6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-formamida	B1	321 (^{79}Br), 323 (^{81}Br)	N.A.
Gen-2-g		(E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B1	341 (^{79}Br), 343 (^{81}Br)	N.A.
Gen-2-h		N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B1	281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br)	282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)
Gen-2-i		N-(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	Gen-1-b B1	285 (^{79}Br), 287 (^{81}Br)	286 (^{79}Br M+1) 288 (^{81}Br M+1)
Gen-2-j		N-(2-etil-6-nitro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-formamida	B1	234	235 (M+1)
Gen-2-k		metil éster de ácido 2-etil-3-formilamino-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico	B1	247	No LC-MSRMN
Gen-3-a		N-(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-a C2	299 (^{79}Br), 301 (^{81}Br)	300 (^{79}Br M+1), 302 (^{81}Br M+1)
Gen-3-b		N-(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-b C1	281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br)	282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)

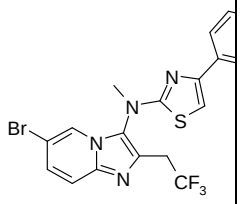
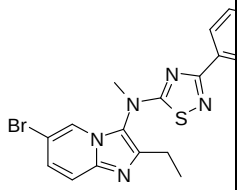
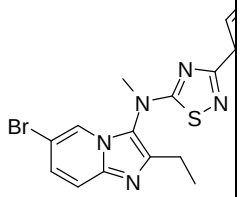
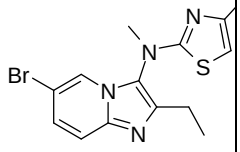
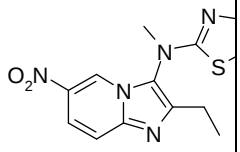
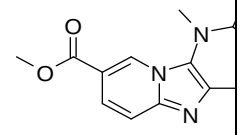
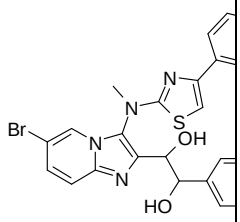
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-3-c		N-(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d_3-metil)-formamida	Gen-2-b C1	284 (^{79}Br), 286 (^{81}Br)	N.A.
Gen-3-d		N-(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-c C1	329	330 (M+1)
Gen-3-e		N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-d C2	295 (^{79}Br), 297 (^{81}Br)	296 (^{79}Br M+1), 298 (^{81}Br M+1)
Gen-3-f		N-(6-Bromo-2-ciclopropil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-e C1	293 (^{79}Br), 295 (^{81}Br)	294 (^{79}Br M+1), 296 (^{81}Br M+1)
Gen-3-g		(E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metilformamida	Gen-2-g C1	355 (^{79}Br), 357 (^{81}Br)	356 (^{79}Br M+1), 358 (^{81}Br M+1)
Gen-3-h		N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-etil-formamida	Gen-2-d C2	309 (^{79}Br),311 (^{81}Br)	310 (^{79}Br M+1),312 (^{81}Br M+1)
Gen-3-i		N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-h C1	295 (^{79}Br),297 (^{81}Br)	296 (^{79}Br M+1),298 (^{81}Br M+1)
Gen-3-j		N-(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-i C1	299 (^{79}Br),301 (^{81}Br)	300 (^{79}Br M+1),302 (^{81}Br M+1)
Gen-3-k		N-(2-etil-6-nitro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-j C2	248	249 (M+1)
Gen-3-l		metil éster de ácido 2-etil-3-(formil-metil-amino)-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico	Gen-2-k C1	261	262 (M+1

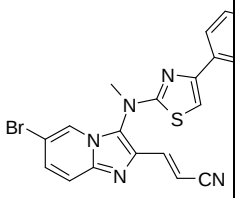
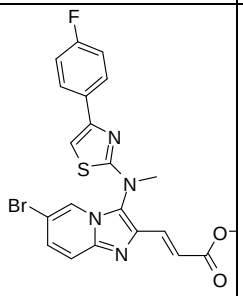
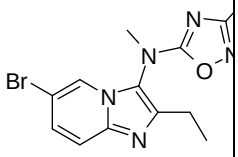
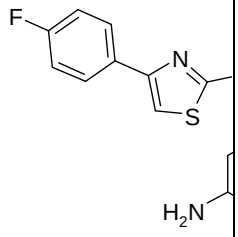
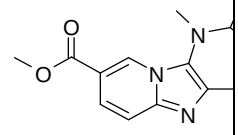
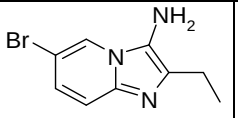
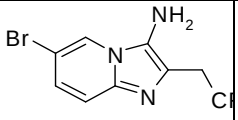
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-4-a		(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-a D1	271 (^{79}Br),273 (^{81}Br)	272 (^{79}Br M+1), 274 (^{81}Br M+1)
Gen-4-b		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-b D1	253 (^{79}Br),255 (^{81}Br)	254 (^{79}Br M+1), 256 (^{81}Br M+1)
Gen-4-c		(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-d D1	301	302 (M+1)
Gen-4-d		(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-e D1	267 (^{79}Br),269 (^{81}Br)	268 (^{79}Br M+1), 270 (^{81}Br M+1)
Gen-4-e		(6-Bromo-2-ciclopropil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-f D1	265 (^{79}Br), 267 (^{81}Br)	266 (^{79}Br M+1), 268 (^{81}Br M+1)
Gen-4-f		(E)-6-bromo-N-metil-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-amina	Gen-3-g D1	327 (^{79}Br), 329(^{81}Br)	328 (^{79}Br M+1), 330 (^{81}Br M+1)
Gen-4-g		(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-j D2	271 (^{79}Br), 273 (^{81}Br)	N.A.
Gen-4-h		(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-etil-amina	Gen-3-h D1	281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br)	282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)
Gen-4-i		(2-etil-6-nitro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-k D1	220	221 (M+1)
Gen-4-j		metil éster de ácido 2-etil-3-metilamino-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico	Gen-3-l D1	233	234 (M+1)

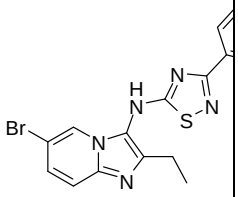
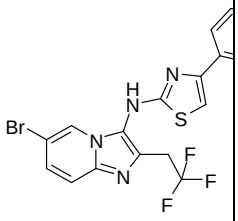
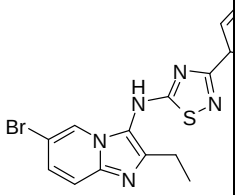
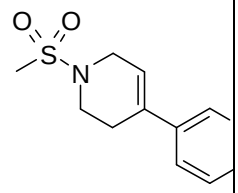
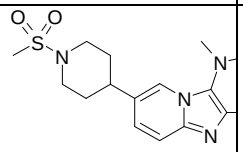
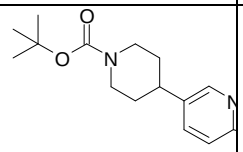
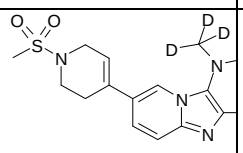
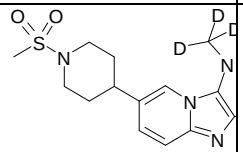
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-5-a		(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-a E1	448 (^{79}Br), 450 (^{81}Br)	449 (^{79}Br M+1), 451 (^{81}Br M+1)
Gen-5-b		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-b E1	430 (^{79}Br), 431 (^{81}Br)	431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)
Gen-5-c		(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-c E1	478	479 (M+1)
Gen-5d		(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-d E1	444 (^{79}Br), 446 (^{81}Br)	445 (^{79}Br M+1), 447 (^{81}Br M+1)
Gen-5-e		2-{2-[(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-4-b E1	455 (^{79}Br), 457 (^{81}Br)	456 (^{79}Br M+1), 458 (^{81}Br M+1)
Gen-5-f		(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-c E1	490	491 (M+1)
Gen-5-g		[4-(4-terc-Butil-fenil)-tiazol-2-il]-(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-4-c E1	516	517 (M+1)

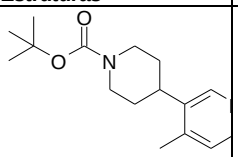
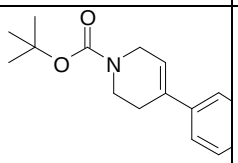
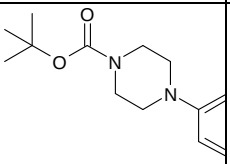
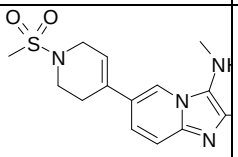
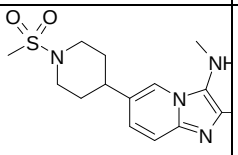
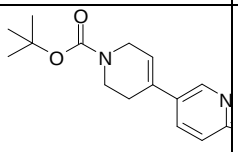
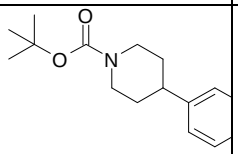
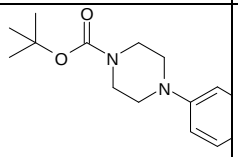
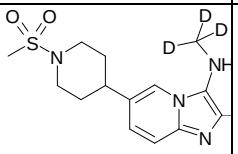
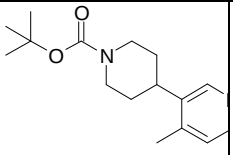
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-5-h		2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-etil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-4-h E2	483 (^{79}Br), 485 (^{81}Br)	484 (^{79}Br M+1), 486 (^{81}Br M+1)
Gen-5-i		4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-4-c E1	494 (^{35}Cl), 496 (^{37}Cl)	495 (^{35}Cl M+1) 497 (^{37}Cl M+1)
Gen-5-j		(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-4-c E1	544	545 (M+1)
Gen-5-k		(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-4-c E1	528	529 (M+1)
Gen-5-l		[4-(3,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-(2-etil-6-iodo-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-4-c E1	496	497 (M+1)
Gen-5-m		2-{2-[(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-5-metil-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-4-b E1	469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br)	470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)
Gen-5-n		(6-Bromo-2-ciclopropil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-e E1	442 (^{79}Br), 444 (^{81}Br)	443 (^{79}Br M+1), 445 (^{81}Br M+1)

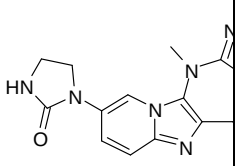
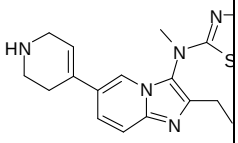
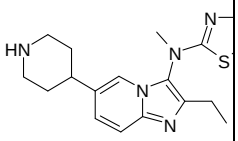
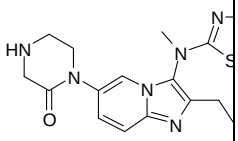
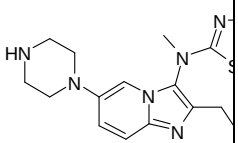
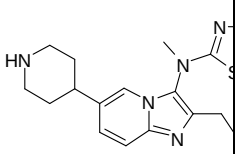
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-5-o		(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-g E1	448 (^{79}Br), 450 (^{81}Br)	449 (^{79}Br M+1), 451 (^{81}Br M+1)
Gen-5-p		(E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	Gen-4-f E1	504 (^{79}Br), 506 (^{81}Br)	505 (^{79}Br M+1), 507 (^{81}Br M+1)
Gen-5-q		6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridina-2-carbaldeído	Gen-5-ab Veja o compos-to 174	430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br)	431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)
Gen-5-r		2-[(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-4-a E2	473 (^{79}Br), 475 (^{81}Br)	474 (^{79}Br M+1), 476 (^{81}Br M+1)
Gen-5-s		2-[(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-4-b E2	456 (^{79}Br), 457 (^{81}Br)	457 (^{79}Br M+1), 459 (^{81}Br M+1)
Gen-5-t		2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-4-d E2	469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br)	470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)
Gen-5-u		2-[(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-4-g E2	473 (^{79}Br), 475 (^{81}Br)	474 (^{79}Br M+1), 476 (^{81}Br M+1)

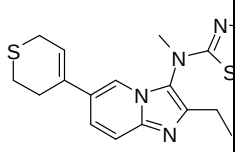
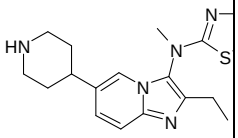
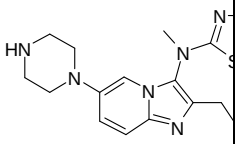
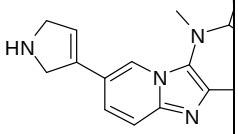
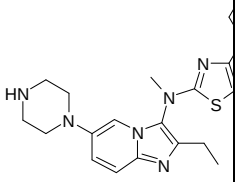
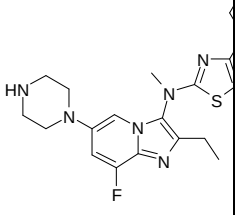
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-5-v		[6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-7-b C1	499 (^{79}Br ^{35}Cl), 501 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl), 503 (^{81}Br ^{37}Cl)	500 (^{79}Br ^{35}Cl M+1), 502 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl M+1), 504 (^{81}Br ^{37}Cl M+1)
Gen-5-w		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-7-a C1	447 (^{79}Br ^{35}Cl), 449 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl), 451 (^{81}Br ^{37}Cl)	448 (^{79}Br ^{35}Cl M+1), 450 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl M+1), 452 (^{81}Br ^{37}Cl M+1)
Gen-5-x		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-7-c C1	431 (^{79}Br), 433 (^{81}Br)	432 (^{79}Br M+1), 434 (^{81}Br M+1)
Gen-5-y		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-b E1	446 (^{79}Br ^{35}Cl), 448 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl), 450 (^{81}Br ^{37}Cl)	447 (^{79}Br ^{35}Cl M+1), 449 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl M+1), 451 (^{81}Br ^{37}Cl M+1)
Gen-5-z		(2-etil-6-nitro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-i E1	397	398 (M+1)
Gen-5-aa		metil éster de ácido 2-etil-3-{[4-(4- fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico	Gen-4-j E1	410	411 (M+1)
Gen-5-ab		1-(6-Bromo-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-2-il)-2-fenil-etano-1,2-diol	Gen-5-p veja o compos-to 174	538 (^{79}Br), 540 (^{81}Br)	539 (^{79}Br M+1), 541 (^{81}Br M+1)

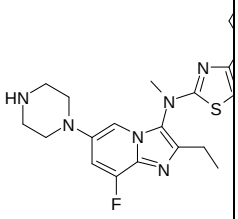
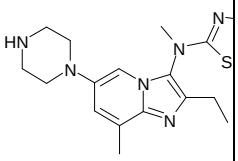
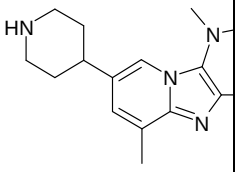
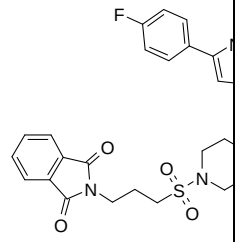
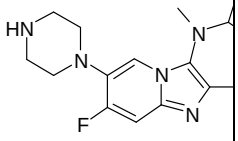
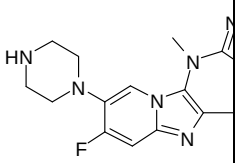
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-5-ac		3-(6-Bromo-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-2-il)-acrilonitrila	Gen-5-q veja o compos-to 174	453 (^{79}Br), 455 (^{81}Br)	454 (^{79}Br M+1), 456 (^{81}Br M+1)
Gen-5-ad		metil éster de ácido 3-(6-Bromo-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-2-il)-acrílico	Gen-5-q Veja o compos-to 176	486 (^{79}Br), 488 (^{81}Br	487 (^{79}Br M+1), 489 (^{81}Br M+1)
Gen-5-ae		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-4-b E3	415 (^{79}Br), 417 (^{81}Br)	416 (^{79}Br M+1), 418 (^{81}Br M+1)
Gen-5-af		2-etil-N-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-N-metil-imidazo [1,2-a] piridina-3,6-diamina	Gen-5-z Veja o compos-to 229	367	368 (M+1)
Gen-5-ag		metil éster de ácido 2-etil-3-{[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridina-6-carboxílico	Gen-4-j E1	426 (^{35}Cl), 428 (^{37}Cl)	427 (^{35}Cl M+1), 429(^{37}Cl M+1)
Gen-6-a		6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-ilamina	Gen-2-b D1	239 (^{79}Br), 241 (^{81}Br)	240 (^{79}Br M+1), 242 (^{81}Br M+1)
Gen-6-b		6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo [1,2-a] piridin-3-ilamina	Gen-2-f D1	293 (^{79}Br), 295 (^{81}Br)	294 (^{79}Br M+1), 295 (^{81}Br M+1)

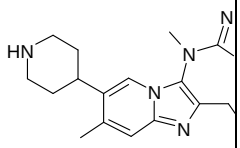
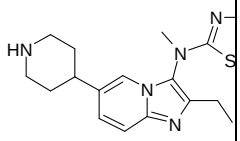
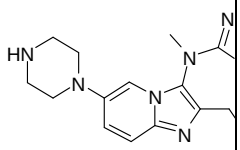
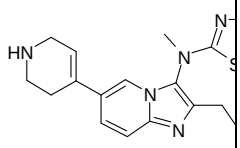
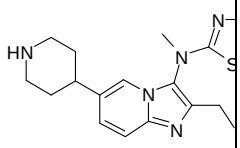
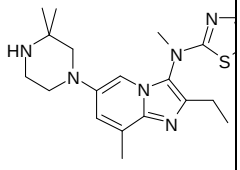
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-7-a		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amina	Gen-6-a H1	433 (^{79}Br ^{35}Cl), 435 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl), 437 (^{81}Br ^{37}Cl)	434 (^{79}Br ^{35}Cl M+1), 436 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl M+1), 438 (^{81}Br ^{37}Cl M+1)
Gen-7-b		[6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-6-b E1	486 (^{79}Br ^{35}Cl), 488 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl), 490 (^{81}Br ^{37}Cl)	487 (^{79}Br ^{35}Cl M+1), 489 (^{81}Br ^{35}Cl, ^{79}Br ^{37}Cl M+1), 491 (^{81}Br ^{37}Cl M+1)
Gen-7-c		(6-Bromo-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amina	Gen-6-a H1	417 (^{79}Br), 419 (^{81}Br)	418 (^{79}Br M+1), 420 (^{81}Br M+1)
Gen-8-a		N-[2-etil-6-(1-metanossulfonil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-N-metil-formamida	Gen-3-b F2	362	363 (M+1)
Gen-8-b		N-[2-etil-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-N-metil-formamida	Gen-8-a F6	364	365 (M+1)
Gen-8-c		terc-butil éster de ácido 4-[2-etil-3-(formil-metil-amino)-imidazo [1,2-a] piridin-6-il]-piperidina-1-carboxílico	Gen-3-b F2-F6	386	387(M+1)
Gen-8-d		N-[2-etil-6-(1-metanossulfonil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-N-(d_3-metil)-formamida	Gen-3-c F2	365	366 (M+1)
Gen-8-e		N-[2-etil-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-N-(d_3-metil)-formamida	Gen-8-d F6	367	368 (M+1)

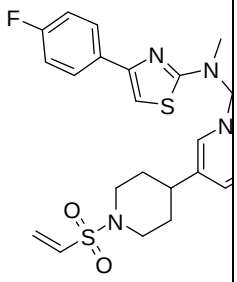
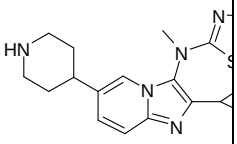
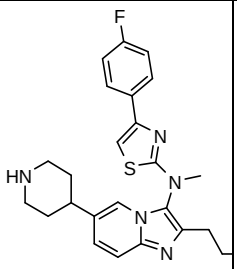
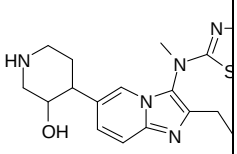
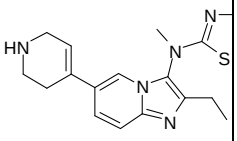
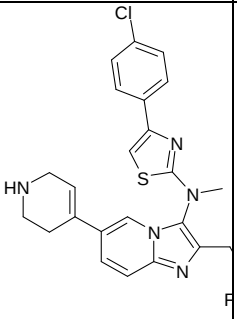
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-8-f		terc-butil éster de ácido 4-[2-etil-3-(formil-metil-amino)-7-metil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il]-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster de ácido	Gen-3-i F3	400	401 (M+1)
Gen-8-g		terc-butil éster de ácido 4-[2-etil-3-(formil-metil-amino)-imidazo [1,2-a] piridin-6-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico	Gen-3-b F2	384	385 (M+1)
Gen-8-h		terc-butil éster de ácido 4-[2-etil-3-(formil-metil-amino)-imidazo [1,2-a] piridin-6-il]-piperazina-1-carboxílico	Gen-3-b F1b	387	388 (M+1)
Gen-9-a		2-etil-6-(1-metanossulfonil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-4-b F2	334	335 (M+1)
Gen-9-b		[2-etil-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-8-b D1	336	337 (M+1)
Gen-9-c		terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-metilamino-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico	Gen-4-b F2 or Gen-8-g D2	356	357 (M+1)
Gen-9-d		terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-metilamino-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico	Gen-8-c D1-F7	358	359 (M+1)
Gen-9-e		terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-metilamino-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico	Gen-8-h D1-F7	359	360 (M+1)
Gen-9-f		[2-etil-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-(d_3-metil)-amina	Gen-8-e D1	339	340 (M+1)
Gen-9-g		terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-7-metil-3-(d_3-metil)amino-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico	Gen-8-f D1-F7	372	373 (M+1)

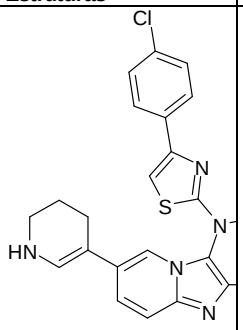
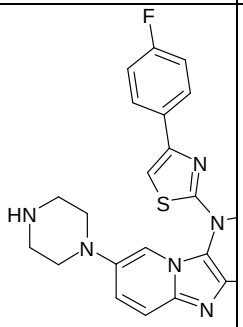
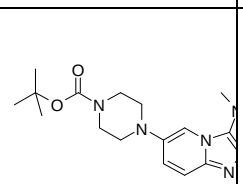
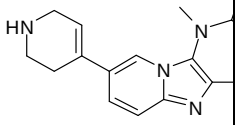
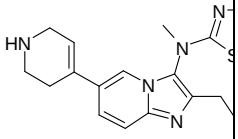
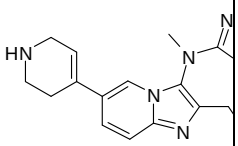
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Cpd 183 ou Gen-10-a		1-(3-{[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona	Gen-5-i F4	452 (^{35}Cl), 454 (^{37}Cl)	453 (^{35}Cl M+1) 455 (^{37}Cl M+1)
Gen-10-b		[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-b F2-F5b	433	434 (M+1)
Cpd 216 ou Gen-10c		(2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-b F2-F6-F5b or Gen-9-c E1-F6-F5b	435	436 (M+1)
Gen-10-d		1-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-2-ona	Gen-5-b F4-F5b	450	451 (M+1)
Gen-10-e		(2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-b F1b-F5b ou F1a	436	437 (M+1)
Gen-10-f		2-{2-[(2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-5-metil-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-9-d E1-F5b	474	475 (M+1)

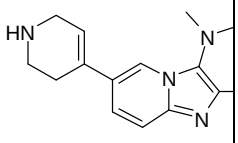
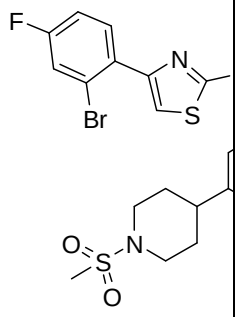
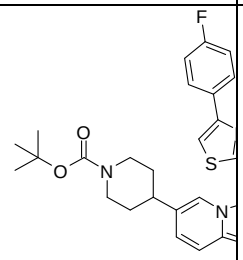
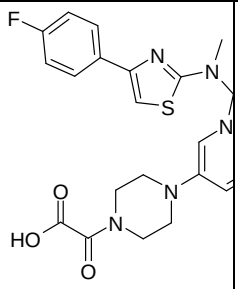
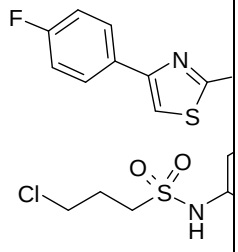
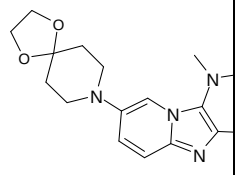
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Cpd 231 ou Gen-10-g		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[6-(3,6-di-hidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-5-i F2	466 (^{35}Cl), 468 (^{37}Cl)	467 (^{35}Cl M+1) 469 (^{37}Cl M+1)
Gen-10-h		2-{2-[(2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-9-d E1-F5b	460	461 (M+1)
Gen-10-i		2-{2-[(2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-5-e F1a	461	462 (M+1)
Gen-10-j		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[6-(2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-5-i F2-F5a	435 (^{35}Cl), 437 (^{37}Cl)	436 (^{35}Cl M+1), 438 (^{37}C M+1)
Gen-10-k		2-[(2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-5-s F1a	461	462 (M+1)
Gen-10-l		(2-etil-8-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-a F1a	454	N.A.

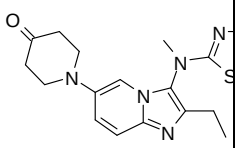
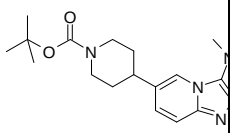
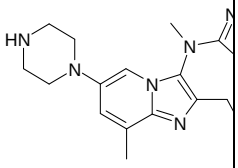
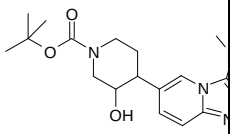
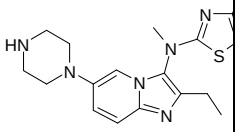
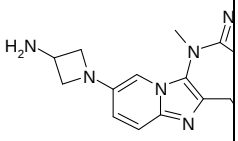
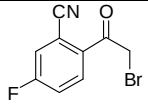
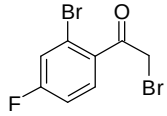
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-10-m		2-[(2-etil-8-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-5-r F1a	479	480 (M+1)
Gen-10-n		(2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-d F1a	450	451 (M+1)
Gen-10-o		2-[(2-etil-8-metil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-5-t F3-F5b	474	475 (M+1)
Gen-10-p		2-{3-[4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-sulfonil]-propil}-isoindole-1,3-diona	Gen-10-c F11-F12a	686	687 (M+1)
Gen-10-q		(2-etil-7-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-o F1a	454	455 (M+1)
Gen-10-r		2-[(2-etil-7-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-5-u F1a	479	480 (M+1)

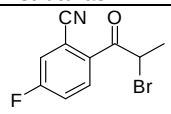
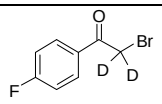
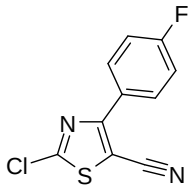
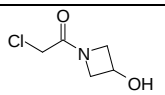
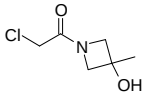
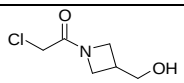
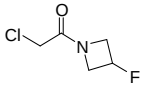
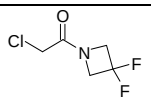
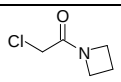
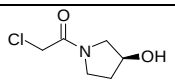
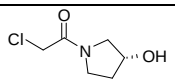
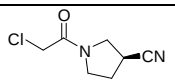
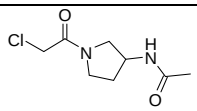
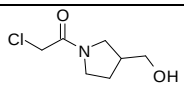
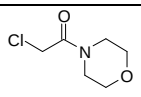
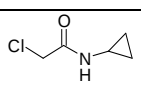
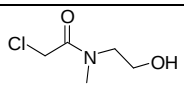
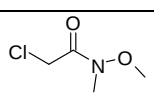
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-10-s		(2-etil-7-metil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-9-g E1-F5b	449	450 (M+1)
Gen-10-t		2-{5-[(2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-9-d E5-F5b	461	462 (M+1)
Gen-10-u		3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-(2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amina	Gen-5-w F1b-F5b	453 (^{35}Cl), 455 (^{37}Cl)	454 (^{35}Cl M+1), 456 (^{37}C M+1)
Gen-10-v		[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-9-c E4-F5b or Gen-5-x F2-F5b	434	435 (M+1)
Gen-10-w		(2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-10-v F6	436	437 (M+1)
Gen-10-x		2-{[6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amino}-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-5-t F1a	503	504 (M+1)

Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-10-y		[6-(1-ethenesulfonil-piperidin-4-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-10-c F11	525	526 (M+1)
Gen-10-z		(2-Ciclopropil-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-n F2-F6-F5b	447	448 (M+1)
Gen-10-aa		3-(3-{[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-6-piperidin-4-il-imidazo [1,2-a] piridin-2-il)-propionitrila	Gen-5-ac F2-F6-F5b Veja o compos-to 174	460	461(M+1)
Gen-10-ab		4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidin-3-ol	Cpd 78 F5b	451	N.A.
Gen-10-ac		[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-f F2-F5b	445	446 (M+1)
Gen-10-ad		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-[6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-amina	Gen-5-v F2-F5a	503 (^{35}Cl), 505 (^{37}Cl)	504 (^{35}Cl M+1), 506 (^{37}Cl M+1).

Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-10-ae		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1,4,5,6-tetra-hidro-piridin-3-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-5-i F2-F5a	449 (^{35}Cl),451 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-10-af		(2-Ciclopropil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-n-F1b-F5a	448	449 (M+1)
Gen-10-ag		terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazina-1-carboxílico	Gen-9-e E1	594	595 (M+1)
Gen-10-ah		[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-5-j-F2-F5b	499	500 (M+1)
Gen-10-ai		[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-5-k F2-F5b	483	N.A.
Gen-10-aj		[4-(3,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-5-l F2-F5b	451	452 (M+1)

Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-10-ak		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-5-i F2-F5b	449 (^{35}Cl), 451 (^{37}Cl)	450 (^{35}Cl M+1), 452 (^{37}Cl M+1)
Gen-10-al		[4-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-metil-amina	Gen-9-b E1	591 (^{79}Br) 593 (^{81}Br)	592 (^{79}Br M+1), 594 (^{81}Br M+1)
Gen-10-am		terc-butil éster de ácido 4-(2-(2-Carbamoil-etil)-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico	Gen-5-ad F2-F6-F13 veja o com-posto 176	578	579 (M+1)
Gen-10-an		Ácido [4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-oxo-acético	Gen-10-e F9b-F13	508	509 (M+1)
Gen-10-ao		(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-amida de ácido 3-Cloro-propano-1-sulfônico	Gen-5-af F11	507 (^{35}Cl), 509 (^{37}Cl);	508 (^{35}Cl M+1), 510 (^{37}Cl M+1)
Gen-10-ap		[6-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-c F1b	493	494 (M+1)

Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-10-aq		1-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidin-4-ona	Gen-10-ap Veja o compos-to 211	449	450 (M+1)
Gen-10-ar		Terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperidina-1-carboxílico	Gen-9-d E1	593	594 (M+1)
Cpd 1		2-[(2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	Gen-5-t F1b-F5b	475	476 (M+1)
Cpd 78		Terc-butil éster de ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3-hidróxi-piperidina-1-carboxílico	Gen-5-c F2- veja o com-posto 78	551	552 (M+1)
Cpd 161		2-{2-[(2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-5-metil-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrila	Gen-5-m F1a	475	476 (M+1)
Cpd 177		[6-(3-Amino-azetidin-1-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-b F1b-F5a	422	423 (M+1)
Gen-11-a		2-(2-Bromo-acetil)-5-fluoro-benzonitrila	G1	241 (^{79}Br), 243 (^{81}Br)	242 (^{79}Br M+1), 244 (^{81}Br M+1)
Gen-11-b		2-Bromo-1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona	G1	294 (^{79}Br, ^{79}Br) 296 (^{79}Br, ^{81}Br) 298 (^{81}Br, ^{81}Br)	N.A.

Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-11-c		2-(2-Bromo-propionil)-5-fluoro-benzonitrila	G1	255 (^{79}Br), 257 (^{81}Br)	N.A.
Gen-11-d		2-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-(d_2-etanona)	veja o exemplo Gen-11-d	218 (^{79}Br), 220 (^{81}Br)	N.A.
Gen-12-a		2-Cloro-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbonitrila	G2	238 (^{35}Cl), 240 (^{37}Cl)	239 (^{35}Cl M+1), 241 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-a		2-Cloro-1-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-etanona	G3a	149 (^{35}Cl), 151 (^{37}Cl)	N.A
Gen-13-b		2-Cloro-1-(3-hidróxi-3-metil-azetidin-1-il)-etanona	G3a	163 (^{35}Cl), 165 (^{37}Cl)	164 (^{35}Cl M+1) 166 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-c		2-Cloro-1-(3-hidroximetil-azetidin-1-il)-etanona	G3b	163 (^{35}Cl), 165 (^{37}Cl)	164 (^{35}Cl M+1) 166 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-d		2-Cloro-1-(3-fluoro-azetidin-1-il)-etanona	G3a	151 (^{35}Cl), 153 (^{37}Cl)	N.A
Gen-13-e		2-Cloro-1-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etanona	G3a	169 (^{35}Cl), 171 (^{37}Cl)	170 (^{35}Cl M+1) 172 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-f		1-Azetidin-1-il-2-cloro-etanona	G3a	133 (^{35}Cl), 135 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-13-g		(S)-2-Cloro-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona	G3a	163 (^{35}Cl), 165 (^{37}Cl)	164 (^{35}Cl M+1) 166 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-h		(R)-2-Cloro-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona	G3b	163 (^{35}Cl), 165 (^{37}Cl)	164 (^{35}Cl M+1) 166 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-i		(S)-1-(2-Cloro-acetil)-pirrolidina-3-carbonitrila	G3b	172 (^{35}Cl), 174 (^{37}Cl)	173 (^{35}Cl M+1), 175 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-j		N-[1-(2-Cloro-acetil)-pirrolidin-3-il]-acetamida	see Gen-13-j	204 (^{35}Cl), 206 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-13-k		2-Cloro-1-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etanona	G3b	177 (^{35}Cl), 179 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-13-l		2-Cloro-1-morfolin-4-il-etanona	G3b	163 (^{35}Cl), 165 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-13-m		2-Cloro-N-ciclopropil-acetamida	G3b	133 (^{35}Cl), 135 (^{37}Cl)	134 (^{35}Cl M+1), 136 (^{37}Cl M+1)
Gen-13-n		2-Cloro-N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-acetamida	G3b	151 (^{35}Cl), 153 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-13-o		2-Cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida	G3b	137 (^{35}Cl), 139 (^{37}Cl)	138 (^{35}Cl M+1) 140 (^{37}Cl M+1)

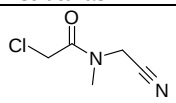
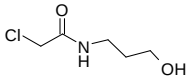
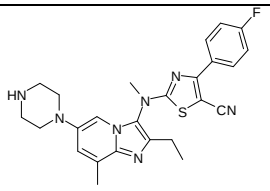
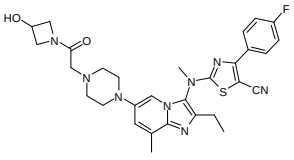
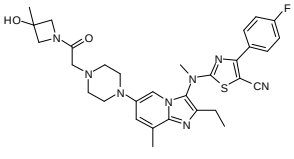
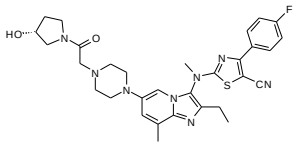
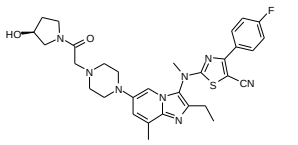
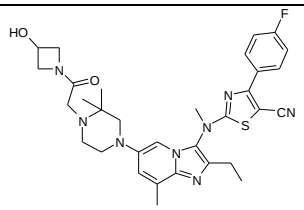
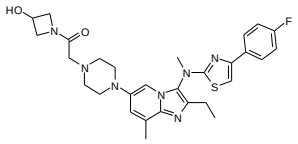
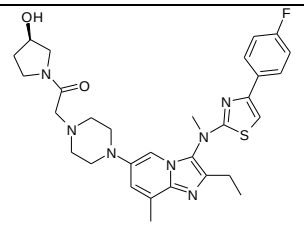
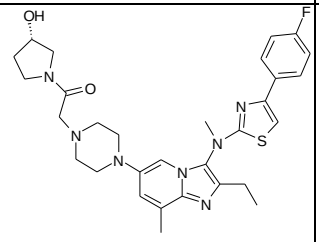
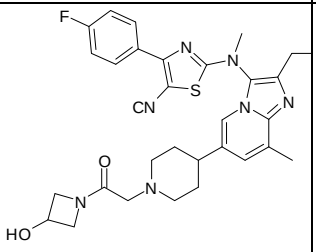
Int	Estruturas	Nome	Int - Mtd	MW	MS Ms'd
Gen-13-p		2-Cloro-N-cianometil-N-metil-acetamida	G3b	146 (^{35}Cl), 148 (^{37}Cl)	N.A.
Gen-13-q		2-Cloro-N-(3-hidróxi-propil)-acetamida	G3b	151 (^{35}Cl), 153 (^{37}Cl)	N.A.

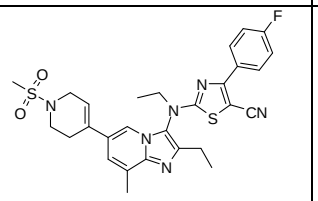
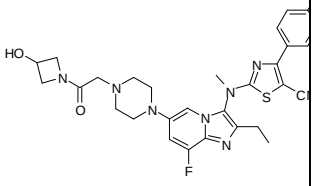
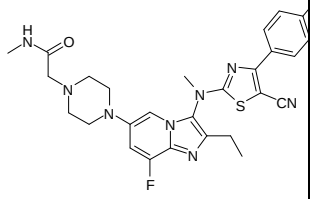
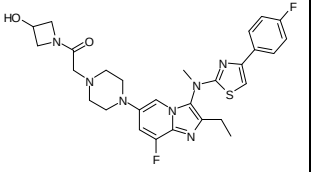
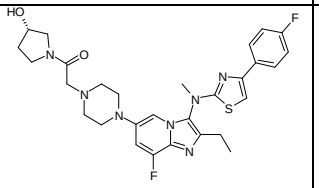
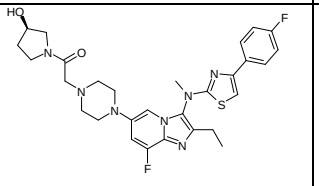
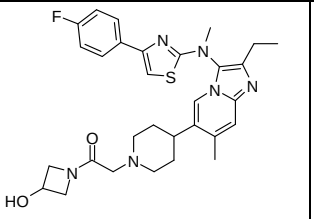
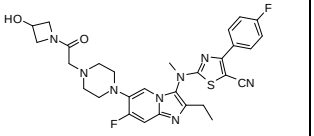
Tabela II. Dados de RMN dos intermediários usados com respeito aos compostos da invenção.

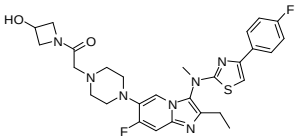
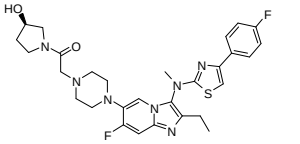
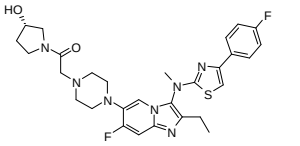
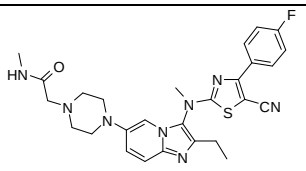
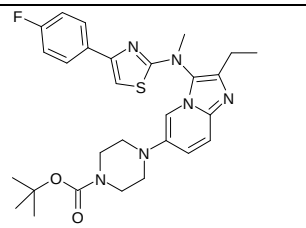
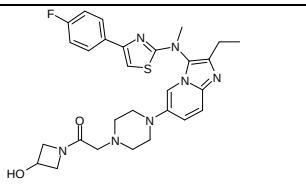
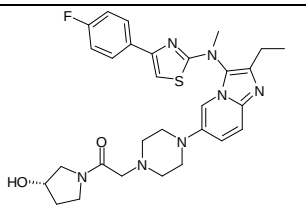
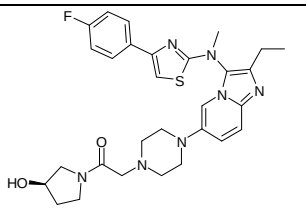
Int	Dados de RMN (δ)
Gen-2-k	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, presença de 2 rotâmeros 8,71 (0,5 H, bs), 8,56 (0,5 H, s), 8,52 (0,5 H, bs), 8,16 (0,5 H, d), 8,04 (0,5 H, bs), 7,77 (0,5 H, dd), 7,71 (0,5 H, dd), 7,67 (0,5 H, bs), 7,53 (0,5 H, d), 7,49 (0,5 H, d), 3,95 (1,5 H, s), 3,92 (1,5 H, s), 2,79 (1 H, q), 2,72 (1 H, q), 1,36 - 1,26 (3 H, m)
Gen-3-c	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,50 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 2,75 (2H, q), 1,34 (3 H, t)
Gen-11-b	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (1 H, dd), 7,41 (1 H, dd), 7,20 - 7,08 (1 H, m), 4,48 (2 H, s)
Gen-11-c	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,03 (1 H, dd), 7,55 (1 H, dd), 7,46 - 7,38 (1 H, m), 5,26 (1 H, q), 1,96 (3 H, d)
Gen-11-d	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 - 7,96 (2 H, m), 7,17 - 7,08 (2 H, m)
Gen-13-a	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,78 - 4,68 (1 H, m), 4,56 - 4,47 (1 H, m), 4,38 - 4,29 (1 H, m), 4,16 (1 H, ddd), 3,97 (1 H, dd), 3,91 (2 H, s), 2,56 (1 H, d)
Gen-13-d	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,49 - 5,40 (0,5 H, m), 5,32 - 5,20 (0,5 H, m), 4,69 - 4,50 (1 H, m), 4,49 - 4,29 (2 H, m), 4,28 - 4,10 (1 H, m), 3,93 (2 H, s)
Gen-13-f	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,18 (2 H, t), 3,96 (2 H, t), 3,73 (2 H, s), 2,27 - 2,14 (2 H, m)
Gen-13-j	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ δppm 5,33 - 5,01 (2 H, m), 4,60 - 4,41 (1 H, m), 3,79 - 3,65 (2 H, m), 3,63 - 3,44 (2 H, m), 1,97 (3 H, d), 1,90 - 1,80 (2 H, m)

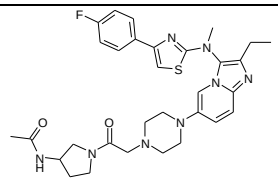
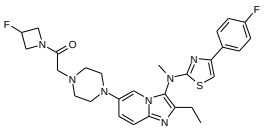
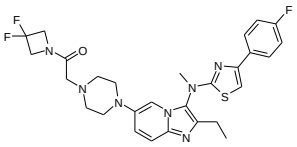
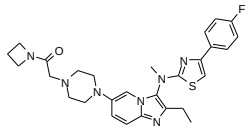
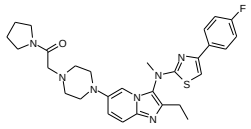
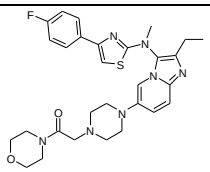
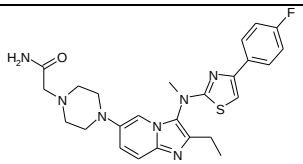
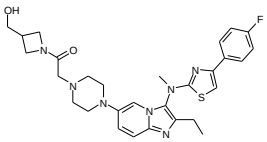
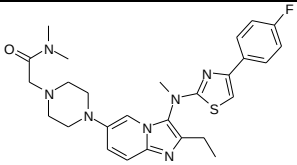
Tabela III. Compostos ilustrativos da invenção.

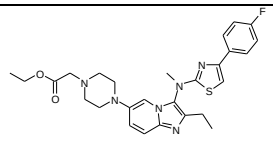
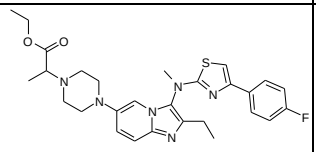
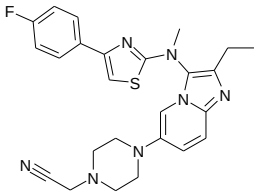
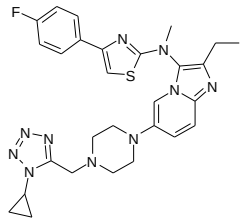
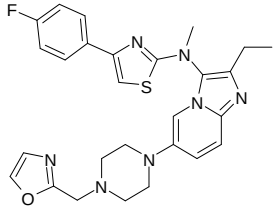
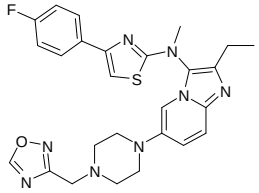
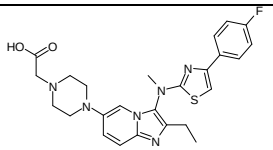
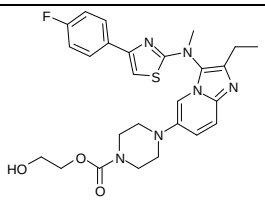
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
1		2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofe-nil)tiazole-5-carbonitrila	F1b-F5b (Gen-5-t)	475	476 (M+1)
2		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxia-zetidin-1-il)-2-oxoetil)pipera-zin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F8 (Cpd 1)	588	589 (M+1)
3		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F8 (Cpd 1)	602	603 (M+1)

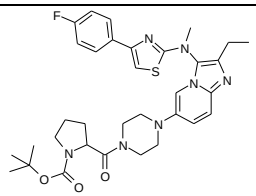
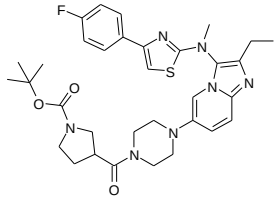
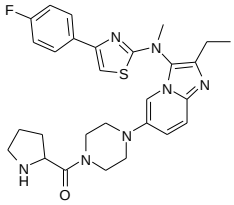
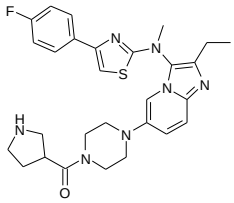
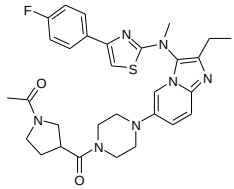
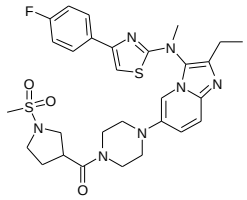
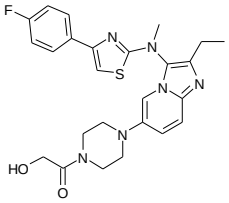
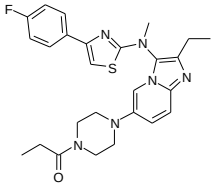
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
4		(R)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F8 (Cpd 1)	602	603 (M+1)
5		(S)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	B1/B2-C1-D1-e2-F1b-F5b-F8 (Cpd 1)	602	603 (M+1)
6		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F8 (Gen-10-x)	616	617 (M+1)
7		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10n)	563	564 (M+1)
8		(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etanona	F8 (Gen-10n)	577	578 (M+1)
9		(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10n)	577	578 (M+1)
10		2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F8 (Gen-10-o)	587	588 (M+1)

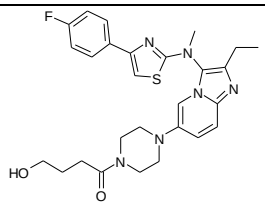
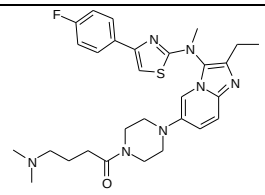
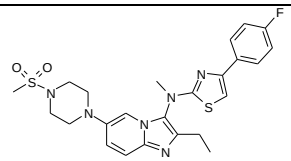
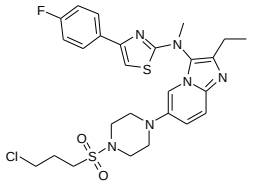
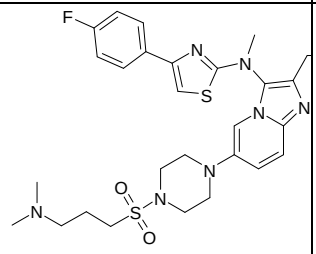
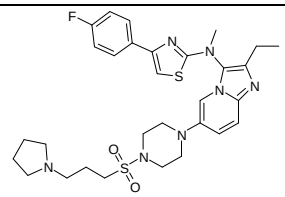
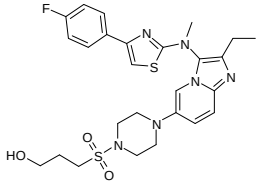
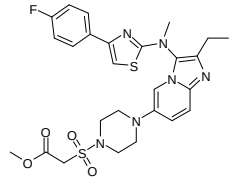
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
11		2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metil-sulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F2 (Gen-5-h)	564	565 (M+1)
12		2-((2-etil-8-fluoro-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F8 (Gen-10-m)	592	593 (M+1)
13		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-m)	550	551 (M+1)
14		2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-l)	567	568 (M+1)
15		(S)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-l)	581	582 (M+1)
16		(R)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-l)	581	582 (M+1)
17		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-s)	562	563 (M+1)
18		2-[(2-etil-7-fluoro-6-{4-[2-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazole-5-carbo-nitrila	F8 (Gen-10-r)	592	593 (M+1)

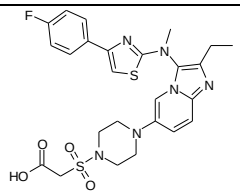
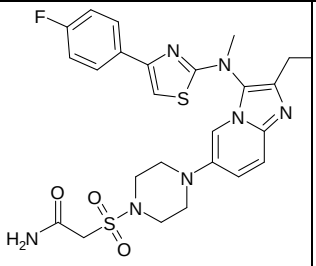
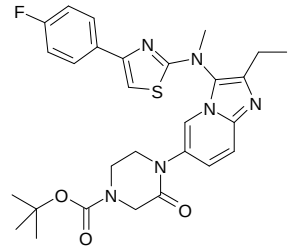
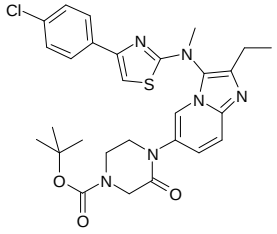
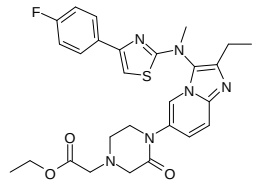
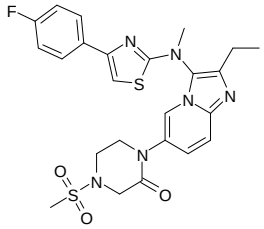
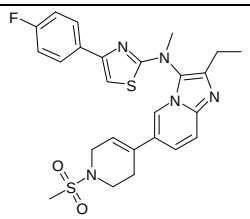
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
19		2-[4-(2-etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidró-xi-azetidin-1-il)-etanona	F8 (Gen-10-q)	567	568 (M+1)
20		(R)-2-[4-(2-etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidró-xi-pirrolidin-1-il)-etanona	A-B1-C1-D2-e1-F1a-F8 (Gen-10-q)	581	594 (M+Na)
21		(S)-2-[4-(2-etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona	F8 (Gen-10-q)	581	594 (M+Na)
22		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofe-nil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperazin-1-il)-N-metilaceta-mida	F8 (Gen-10-k)	587	588 (M+1)
23		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila	F1b (Gen-5-c)	536	537 (M+1)
24		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)eta-nona	F8 (Gen-10-e)	549	550 (M+1)
25		(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pipe-razin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
26		(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pi-perazin-1-il)-1-(3-hidroxipir-rolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)

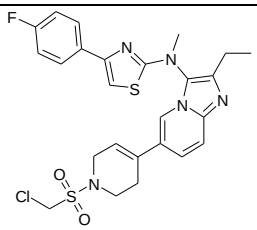
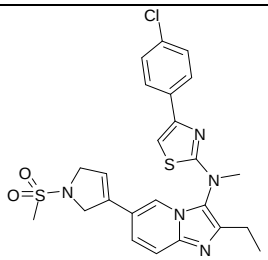
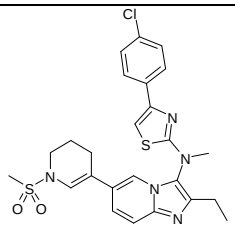
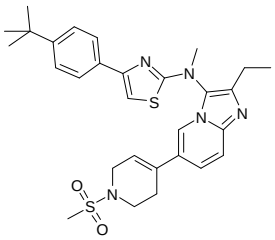
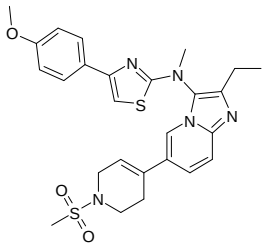
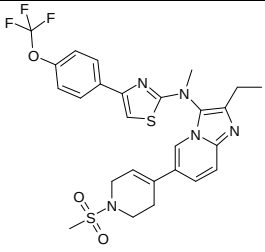
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
27		N-(1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetoil)pirrolidin-3-il) acetamida	F8 (Gen-10-e)	604	605 (M+1)
28		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	551	552 (M+1)
29		1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	569	570 (M+1)
30		1-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	533	534 (M+1)
31		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	547	548 (M+1)
32		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
33		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acetamida	F8 (Gen-10-e)	493	494 (M+1)
34		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
35		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-e)	521	522 (M+1)

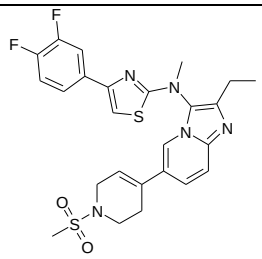
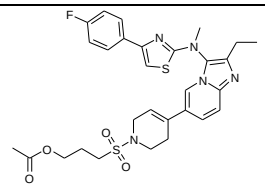
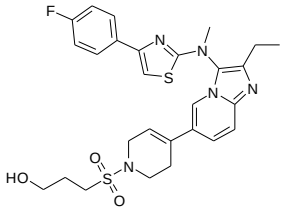
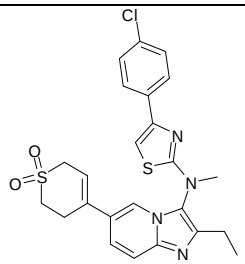
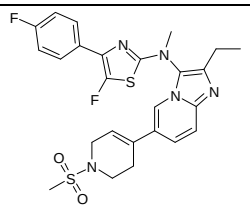
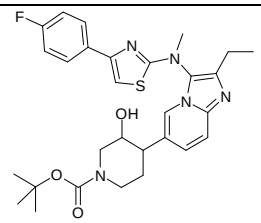
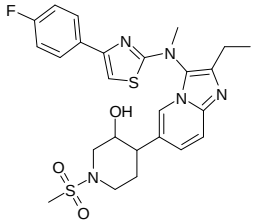
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
36		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acetato de etila	F8 (Gen-10-e)	522	523 (M+1)
37		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propanoato de etila	F8 (Gen-10-e)	536	537 (M+1)
38		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetonitrila	F8 (Gen-10-e)	475	476 (M+1)
39		N-(6-(4-((1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-*N*-metiltiazol-2-amina	F8 (Gen-10-e)	558	559 (M+1)
40		*N*-(2-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil) piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-*N*-metiltiazol-2-amina	F8 (Gen-10-e)	517	518 (M+1)
41		N-(6-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il) metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F8 (Gen-10-e)	518	519 (M+1)
42		Ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acético	F13 (Cpd 36)	494	495 (M+1)
43		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de 2-hidroxietila	veja o composto 43 (Gen-10-e)	524	525 (M+1)

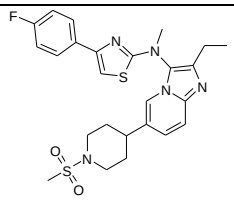
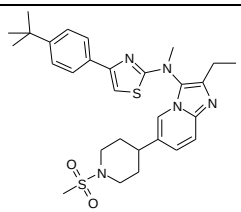
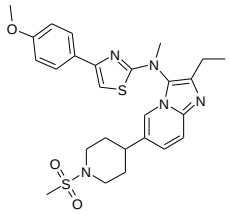
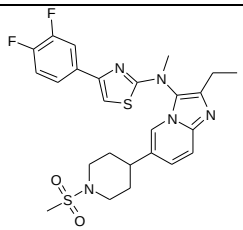
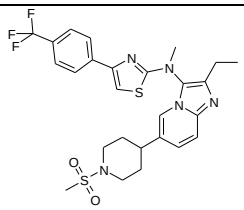
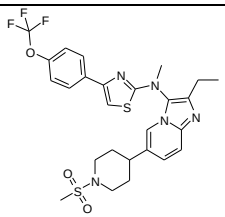
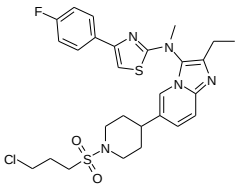
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
44		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carbo-xilato de terc-butila	F9a (Gen-10-e)	633	634 (M+1)
45		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxil-ato de terc-butila	F9a (Gen-10-e)	633	634 (M+1)
46		(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona	F5b (Cpd 44)	533	534 (M+1)
47		(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-3-il)metanona	F5b (Cpd 45)	533	534 (M+1)
48		1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofe-nil)tiazol-2-il)(metil)amino) imi-dazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazi-na-1-carbonil)pirrolidin-1-il)eta-nona	F9b (Cpd 47)	575	576 (M+1)
49		(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanona	F11 (Cpd 47)	611	612 (M+1)
50		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona	F9a (Gen-10-e)	494	495 (M+1)
51		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	F9b (Gen-10-e)	492	493 (M+1)

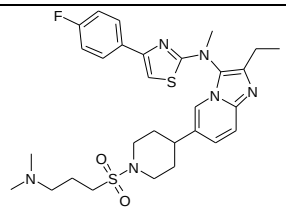
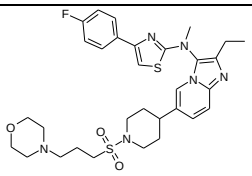
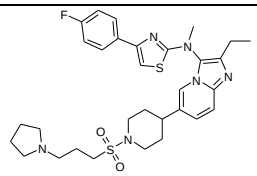
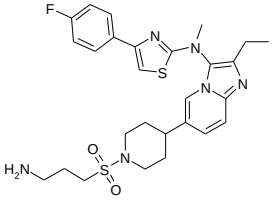
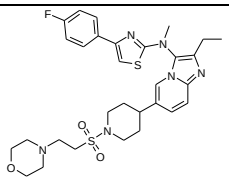
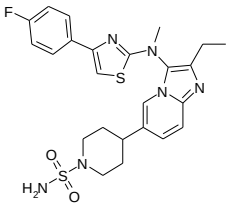
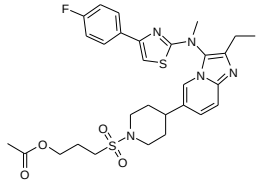
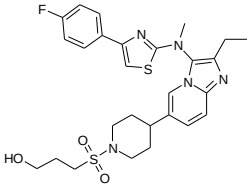
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
52		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibutan-1-ona	F9b (Gen-10-e)	522	523 (M+1)
53		4-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	F9b-F12a (Gen-10-e)	549	550 (M+1)
54		N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-e)	514	515 (M+1)
55		N-(6-(4-(3-cloropropilsulfonil) piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-e)	576	577 (M+1)
56		N-(6-(4-(3-(dimetilamino) propilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F12a (Cpd 55)	585	586 (M+1)
57		N-(2-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il) propilsulfonil)piperazin-1-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F12a (Cpd 55)	611	612 (M+1)
58		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)propan-1-ol	F12b-F13 (Cpd 55)	558	559 (M+1)
59		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetato de metila	F11 (Gen-10-e)	572	573 (M+1)

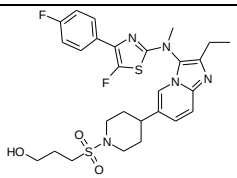
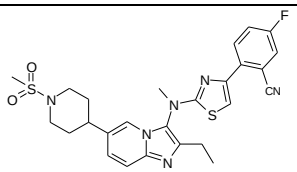
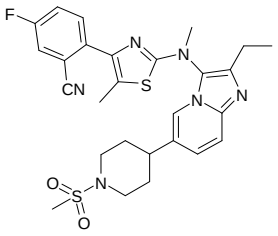
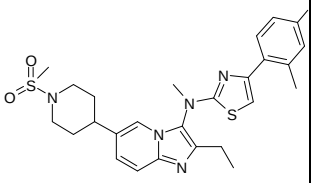
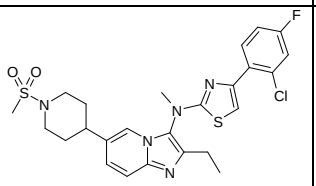
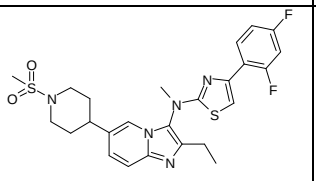
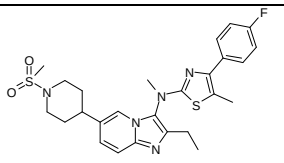
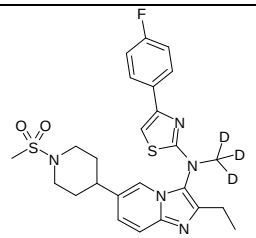
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
60		Ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperazin-1-ilsulfonil)acético	F13 (Cpd 59)	558	559 (M+1)
61		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetamida	veja o composto 61 (Cpd 60)	557	558 (M+1)
62		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila	F4 (Gen-5-b)	550	551 (M+1)
63		4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-etila	F4 (Gen-5-i)	566 (^{35}Cl), 568 (^{37}Cl)	567 (^{35}Cl M+1)
64		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etila	veja o composto64 (Gen-10-d)	536	537 (M+1)
65		1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-4-(metilsulfonil) piperazin-2-ona	F11 (Gen-10-d)	528	529 (M+1)
66		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-b)	511	512 (M+1)

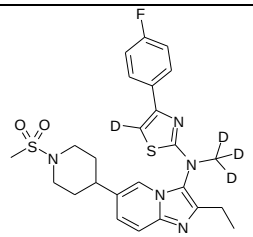
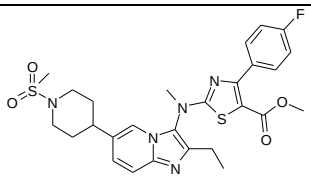
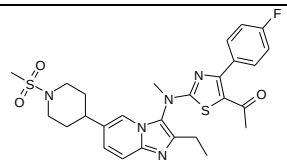
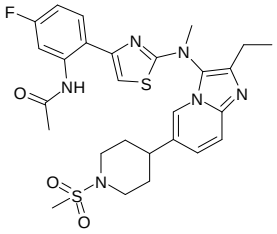
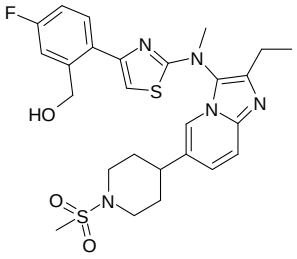
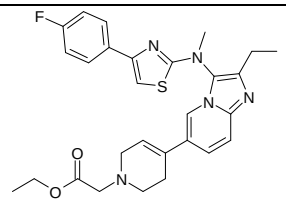
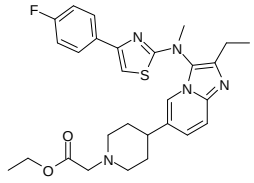
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
67		N-(6-(1-(clorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-b)	545	546 (M+1)
68		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-j)	513 (^{35}Cl), 515 (^{37}Cl)	514 (^{35}Cl M+1) 516 (^{37}Cl M+1)
69		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ae)	527 (^{35}Cl), 529 (^{37}Cl)	528 (^{35}Cl M+1) 530 (^{37}Cl M+1)
70		4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2 (Gen-5-g)-	549	550 (M+1)
71		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ac)	523	524 (M+1)
72		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ah)	577	578 (M+1)

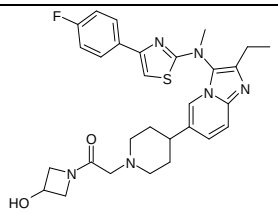
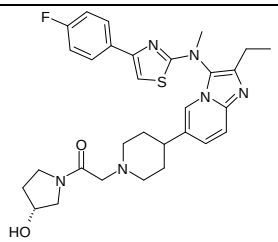
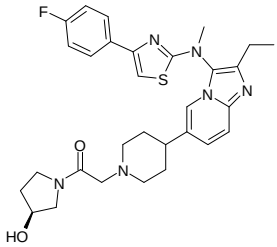
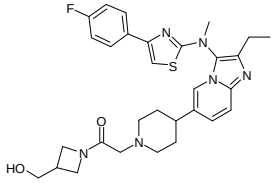
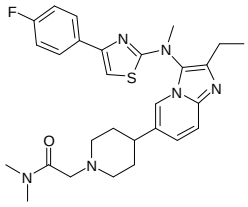
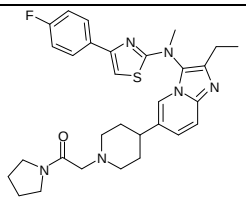
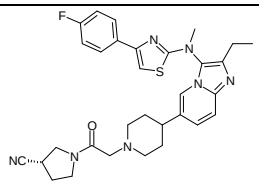
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
73		4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-aj)	529	530 (M+1)
74		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidro-piridin-1(2H)-ilsulfonil)propil acetato	F11-F12b (Gen-10-b)-	597	598 (M+1)
75		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidro-piridin-1(2H)-ilsulfonil)propan-1-ol	F13 (Cpd 74)	555	556 (M+1)
76		4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido	veja o composto 76 (Gen-10-g ou cpd 231)	498 (^{35}Cl), 500 (^{37}Cl)	499 (^{35}Cl M+1) 501 (^{37}Cl M+1)
77		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-metil-tiazol-2-amina	F16b (Cpd 66)	529	530 (M+1)
78		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipi-peridina-1-carboxilato de terc-butila	F2- veja o composto 78 (Gen-5-c)	551	552 (M+1)
79		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-1-(metilsul-fonil) piperidin-3-ol	F11 (Gen-10-ab)	529	530 (M+1)

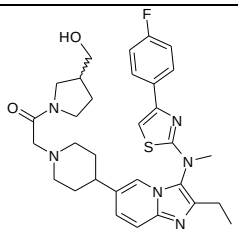
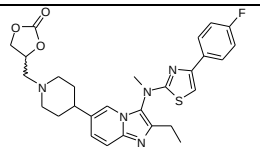
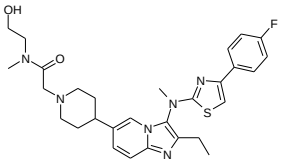
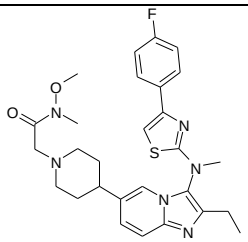
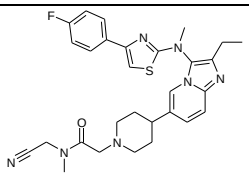
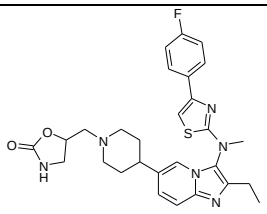
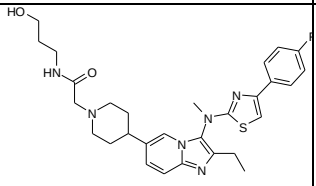
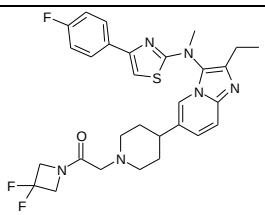
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
80		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-b)	513	514 (M+1)
81		4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2-F6 (Gen-5-g)-	551	552 (M+1)
82		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-ac)	525	526 (M+1)
83		4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-aj)	531	532 (M+1)
84		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(tri-fluorometil)fenil)tiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-ai)	563	564 (M+1)
85		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(tri-fluorometóxi)fenil)tiazol-2-amina	F6-F11 (Gen-10-ah)	579	580 (M+1)
86		*N*-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil) piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-*N*-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-c)	575 (^{35}Cl), 577 (^{37}Cl)	576 (^{35}Cl M+1) 578 (^{37}Cl M+1)

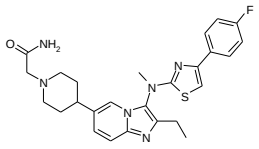
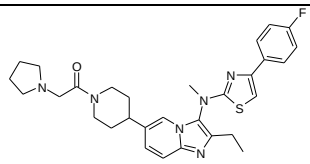
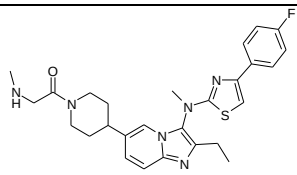
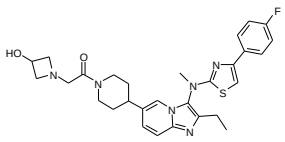
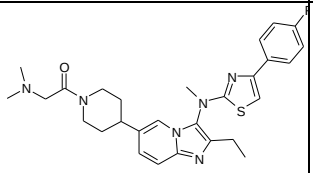
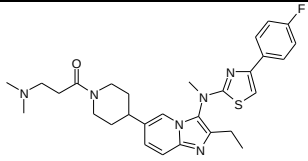
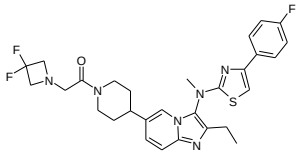
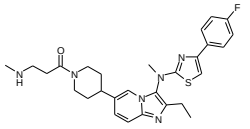
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
87		N-(6-(1-(3-(dimetilamino) propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F12a (Cpd 86)	584	585 (M+1)
88		N-(2-etil-6-(1-(3-morfolinopropilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F12a (Cpd 86)	626	627 (M+1)
89		N-(2-etil-6-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F12a (Cpd 86)	610	611 (M+1)
90		N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil) piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	veja o composto 90 (Gen-10-p)	556	557 (M+1)
91		N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	veja o composto91 (Gen-10-y)	612	613 (M+1)
92		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidina-1-sulfonamida	veja o composto92) (Gen-10-c)	514	515 (M+1)
93		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propil acetato	F12b (Cpd 86)	599	600 (M+1)
94		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol	F13 (Cpd 93)	557	558 (M+1)

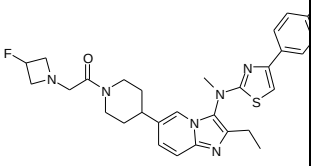
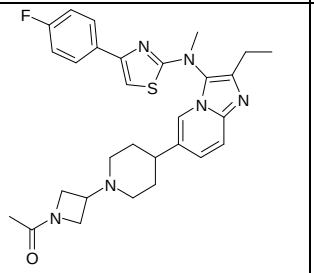
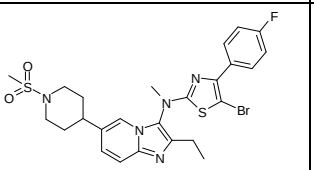
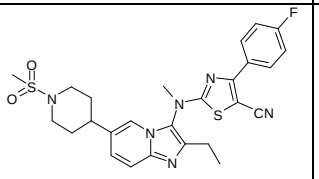
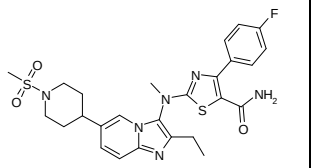
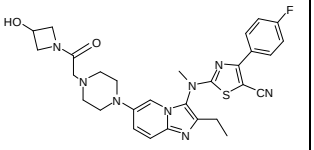
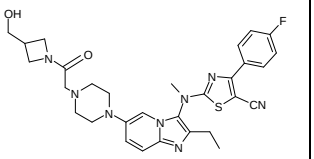
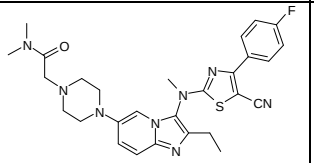
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
95		3-(4-(2-etil-3-((5-fluoro-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol	F16b (Cpd 94)	575	576 (M+1)
96		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	E1 (Gen-9-b)	538	539 (M+1)
97		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	E1 (Gen-9-b)	552	553 (M+1)
98		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9-b)	527	528 (M+1)
99		4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9-b)	547 (^{35}Cl) 549 (^{37}Cl)	548 (^{35}Cl M+1)
100		4-(2,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9-b)	531	532 (M+1)
101		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N,5-dimetiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9b)	527	528 (M+1)
102		4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d_3-metil)tiazol-2-amina	E1 (Gen-9-f)	516	517 (M+1)

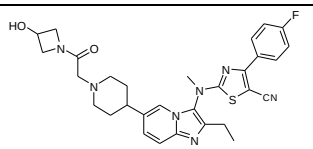
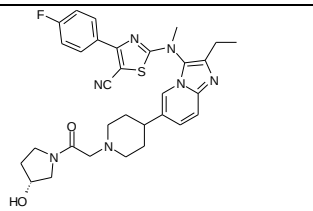
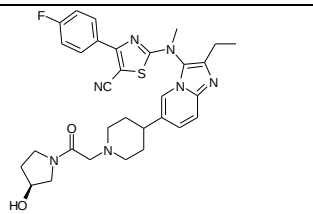
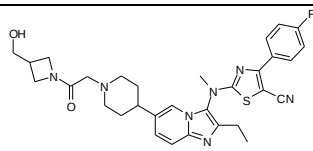
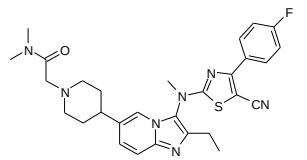
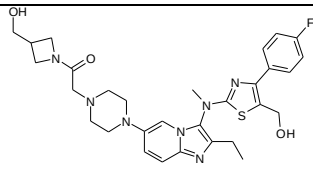
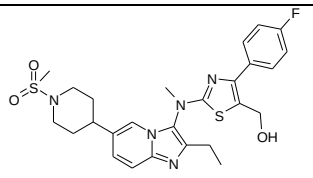
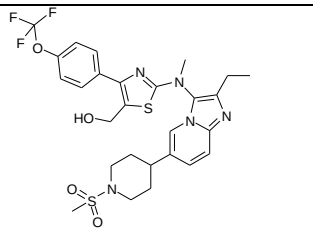
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
103		4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d_3-metil)-(*d*-tiazol-2)-amina	B1-C1-F2-F6-D1-e1 (Gen-9-f)	517	518 (M+1)
104		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carboxilato de metila	E1 (Gen-9-b)	571	572 (M+1)
105		1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona	veja o composto 105 (Cpd 104)	555	556 (M+1)
106		N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)acetamida	veja o composto 106 (Gen-10-al)	570	571 (M+1)
107		(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol	veja o composto 107 (Gen-10-al)	543	544 (M+1)
108		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidro-piridin-1(2*H*)-il)acetato de etila	F8 (Gen-10-b)-	519	520 (M+1)
109		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila	F8 (Gen-10-c)	521	522 (M+1)

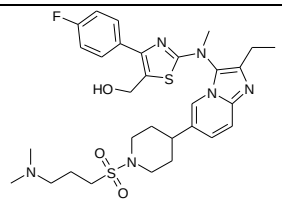
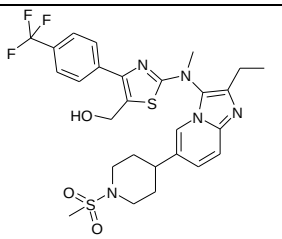
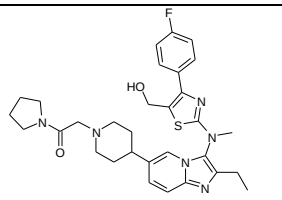
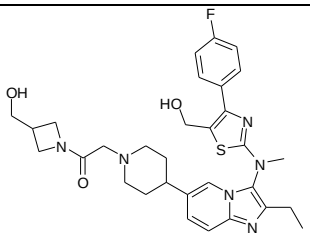
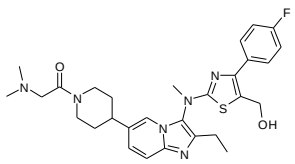
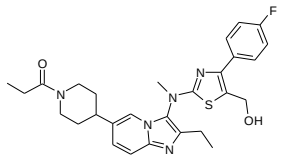
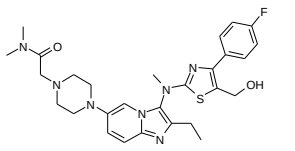
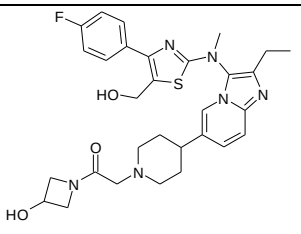
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
110		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etano-na	F8 (Gen-10-c)	548	549 (M+1)
111		(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pipe-ridin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
112		(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pipe-ridin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
113		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
114		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-c)	520	521 (M+1)
115		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	546	547 (M+1)
116		(S)-1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluo-rofenil) tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pipe-ridin-1-il)acetoil)pirrolidina-3-carbonitrila	F8 (Gen-10-c)	571	572 (M+1)

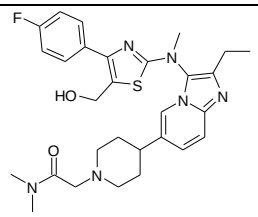
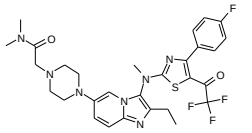
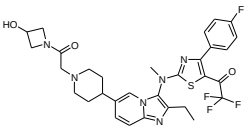
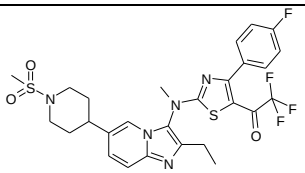
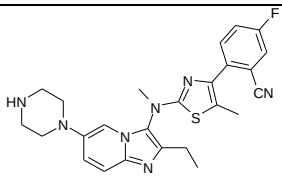
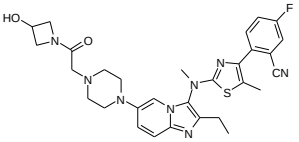
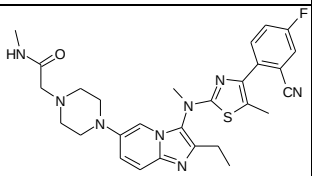
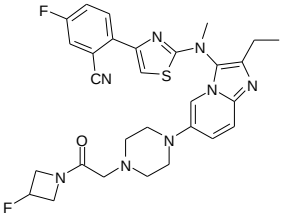
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
117		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	576	577 (M+1)
118		4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-ona	F8 (Gen-10-c)	535	536 (M+1)
119		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-c)	550	551 (M+1)
120		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metoxi-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-c)	536	537 (M+1)
121		N-(cianometil)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-c)	545	546 (M+1)
122		5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	536 (M+1)
123		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil) acetamida	F8 (Gen-10-c)	550	551 (M+1)
124		1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	568	569 (M+1)

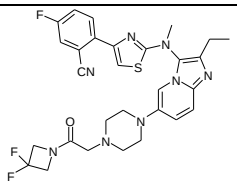
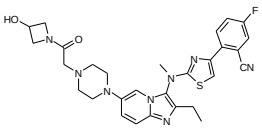
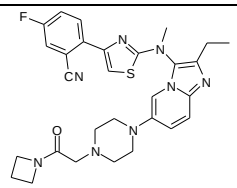
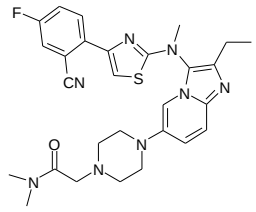
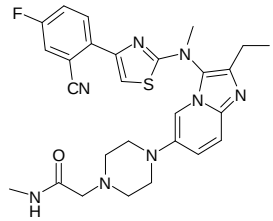
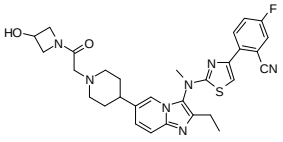
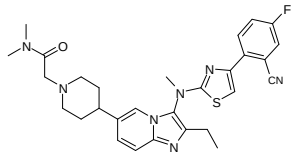
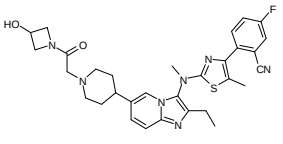
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
125		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida	F8 (Gen-10-c)	492	493 (M+1)
126		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	546	547 (M+1)
127		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	506	507 (M+1)
128		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10c)	548	549 (M+1)
129		2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	520	521 (M+1)
130		3-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	F9b-F12a (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
131		2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	568	569 (M+1)
132		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona	F9b-F12a (Gen-10-c)	520	521 (M+1)

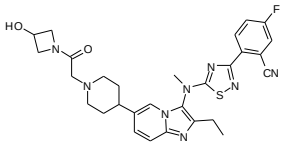
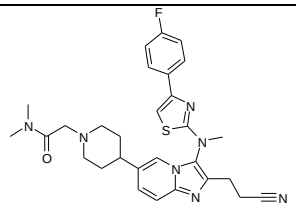
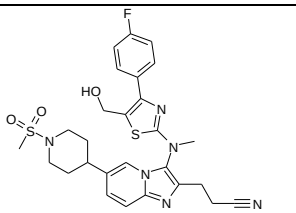
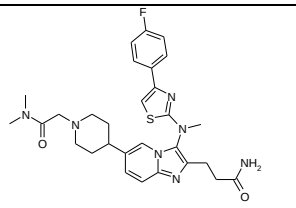
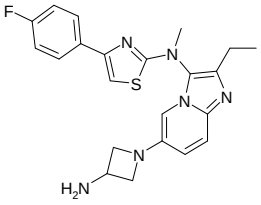
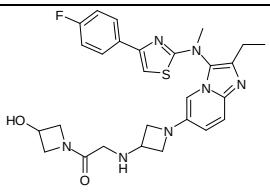
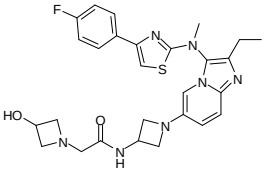
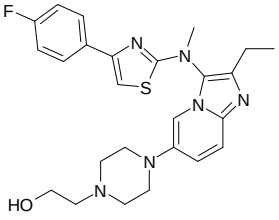
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
133		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	550	551 (M+1)
134		1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)azetidin-1-il)etanona	F10-F5b-F9 (Gen-10-c)	532	533 (M+1)
135		5-bromo-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F16a (Cpd 80)	592	593 (M+1)
136		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F17 (Cpd 135)	538	539 (M+1)
137		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carboxamida	veja o composto 137 (Cpd 136)	556	557 (M+1)
138		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F16a-F17 (Cpd 24)	574	575 (M+1)
139		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazole-5-carbonitrila	F16a-F17 (Cpd 34)	588	589 (M+1)
140		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F16a-F17 (Cpd 35)	546	547 (M+1)

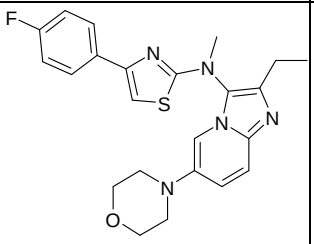
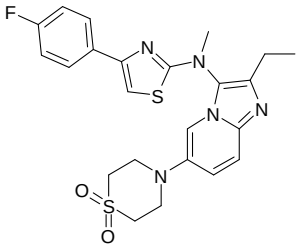
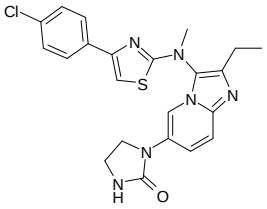
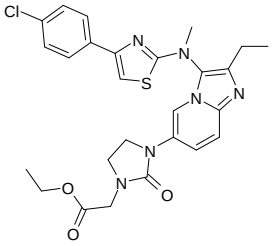
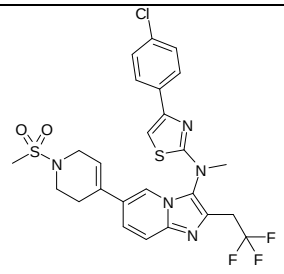
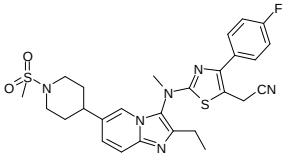
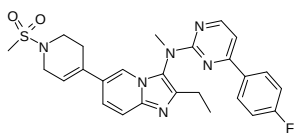
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
141		2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxia-zetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofe-nil) tiazole-5-carbonitrila	F16a-F17 (Cpd 110)	573	574 (M+1)
142		(R)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperi-din-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluoro-fenil)tiazole-5-carbonitrila	F16a-F17 (Cpd 111)	587	588 (M+1)
143		(S)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidro-xipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)pi-peridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F16a-F17 (Cpd 112)	587	588 (M+1)
144		2-((2-etil-6-(1-(2-(3-(hidroxi-metil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)pi-peridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazole-5-carbonitrila	F16a-F17 (Cpd 113)	587	588 (M+1)
145		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofe-nil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetila-cetamida	F16a-F17 (Cpd 114)	545	546 (M+1)
146		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(me-til)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidro-ximetil)azetidin-1-il)etanona	F14 (Cpd 34)	593	594 (M+1)
147		(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)metanol	F14 (Cpd 80)	543	544 (M+1)
148		(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-5-il)metanol	F14 (Cpd 85)	609	610 (M+1)

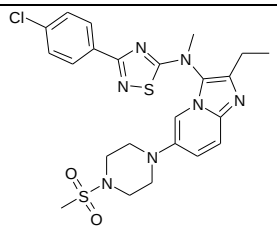
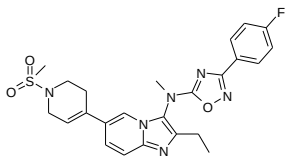
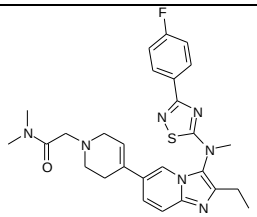
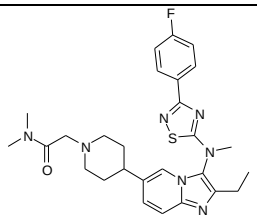
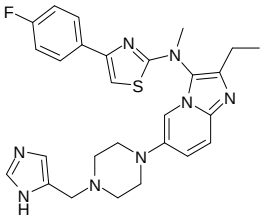
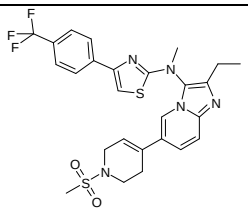
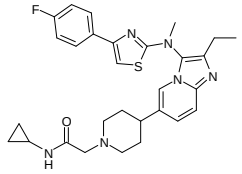
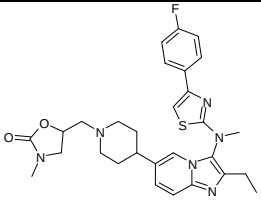
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
149		(2-((6-(1-(3-(dimetilamino) propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il) (metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-il)	F14 (Cpd 87)	614	615 (M+1)
150		(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)metanol	F14 (Cpd 84)	593	594 (M+1)
151		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	F14 (Cpd 115)	576	577 (M+1)
152		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il) etanona	F14 (Cpd 113)	592	593 (M+1)
153		2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F14 (Cpd 129)	550	551 (M+1)
154		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	F9b-F14 (Gen-10-c)	521	522 (M+1)
155		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	B1-C1-F1b-D1-F7-e1-F18-F5b-F8 (Gen-10-ag)	551	552 (M+1)
156		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)	578	579 (M+1)

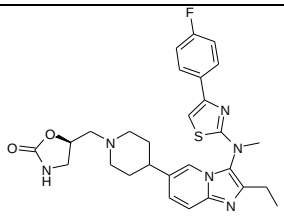
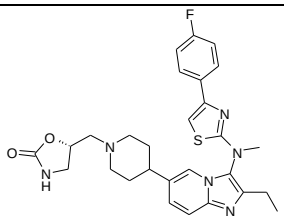
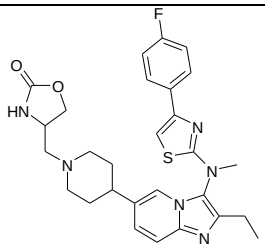
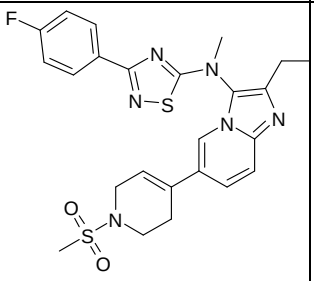
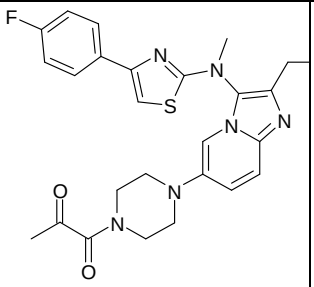
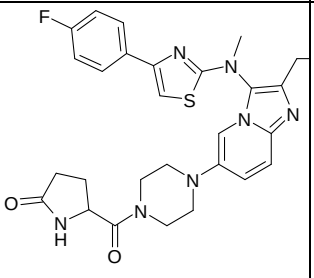
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
157		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)	550	N.M
158		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroacetoil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F15 (Cpd 35)	617	618 (M+1)
159		1-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona	F15 (Cpd 110)	644	645 (M+1)
160		1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona	F15 (Cpd 80)	609	610 (M+1)
161		2-(2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil) amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F1a (Gen-5-m)	475	476 (M+1)
162		2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Cpd 161)	588	589 (M+1)
163		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Cpd 161)	546	547 (M+1)
164		2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-i)	576	577 (M+1)

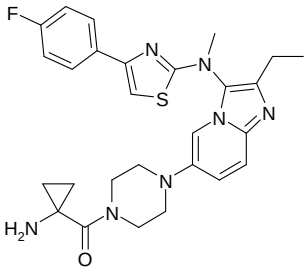
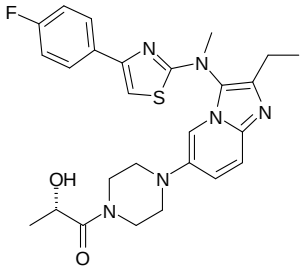
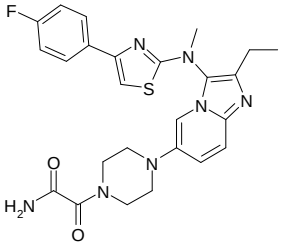
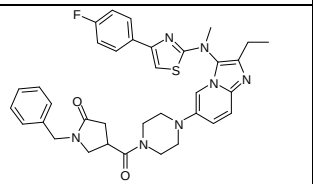
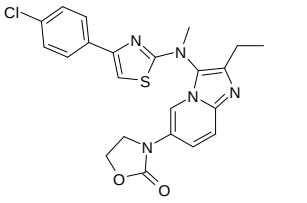
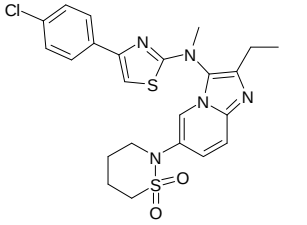
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
165		2-(2-((6-(4-(2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-i)	594	595 (M+1)
166		2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-i)	574	575 (M+1)
167		2-(2-((6-(4-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil) amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-i)	558	559 (M+1)
168		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-i)	546	547 (M+1)
169		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-i)	532	533 (M+1)
170		2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-h)	573	574 (M+1)
171		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-h)	545	546 (M+1)
172		2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-f)	587	588 (M+1)

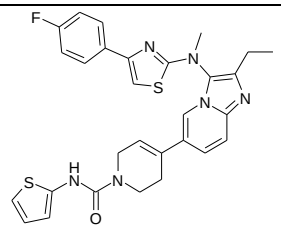
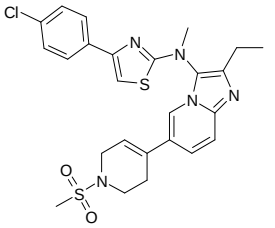
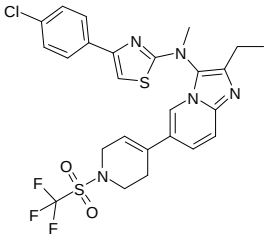
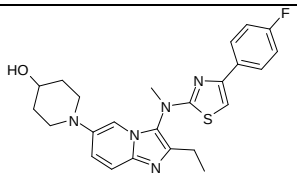
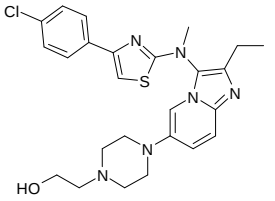
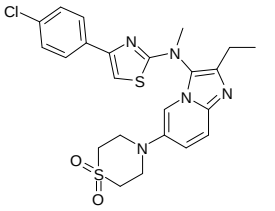
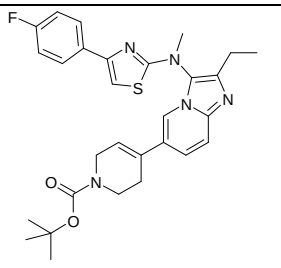
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
173		2-(5-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperi-din-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-1,2,4-tiadia-zol-3-il)-5-fluorobenzonitrila	F8 (Gen-10-t)	574	575 (M+1)
174		2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dime-tilacetamida	veja o com-posto 174-F8 (Gen-10-aa)	545	546 (M+1)
175		3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidro-ximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) propanonitrila	F11-F14 (Gen-10-aa)	568	569 (M+1)
176		3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida	veja o com-posto 176-F5b-F8 (Gen-10-am)	563	564 (M+1)
177		N-(6-(3-aminoazetidin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F1b-F5a (Gen-5-b)	422	423 (M+1)
178		2-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil)tiazol-2-il)(metil) ami-no)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)azetidin-3-ilamino)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Cpd 177)	535	536 (M+1)
179		N-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)azetidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamida	F9b-F8 (Cpd 177)	535	536 (M+1)
180		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il) etanol	F1b (Gen-5b)	480	481 (M+1)

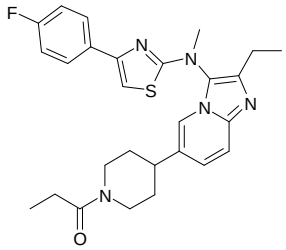
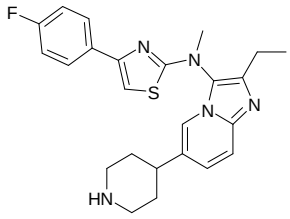
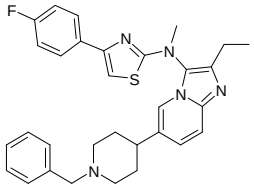
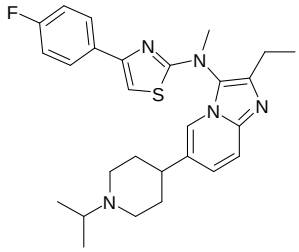
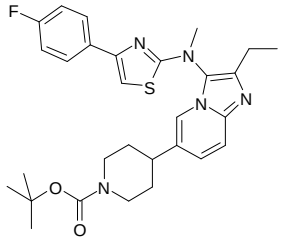
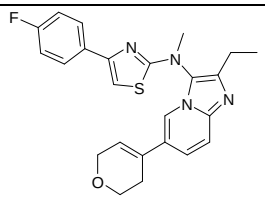
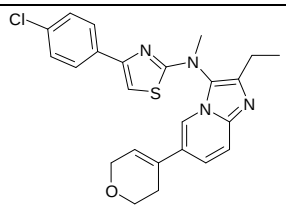
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
181		N-(2-etil-6-morfolinoimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F1b (Gen-5-b)	437	438 (M+1)
182		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-tiomorfolina 1,1-dióxido	F1b (Gen-5-c)	485	486 (M+1)
183 (or Gen-10-a)		1-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)imidazolidin-2-ona	F4 (Gen-5-i)	452 (^{35}Cl), 454 (^{37}Cl)	453 (^{35}Cl M+1) 455 (^{37}Cl M+1)
184		2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin -1-il)acetato de etila	veja o composto 184-F8 (Cpd 183)	538 (^{35}Cl), 540 (^{37}Cl)	539 (^{35}Cl M+1) 541 (^{37}Cl M+1)
185		4-(4-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)tiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ad)	581 (^{35}Cl), 583 (^{37}Cl)	NA
186		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il) acetonitrila	veja o composto 186 (Cpd 147)	552	553 (M+1)
187		2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-amina	Veja o composto 187 (Gen-9-a)	506	507 (M+1)

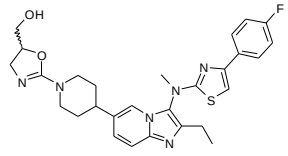
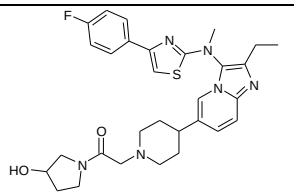
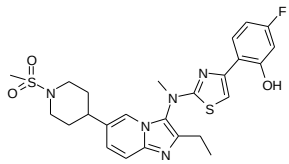
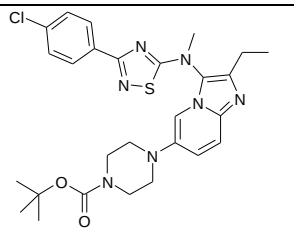
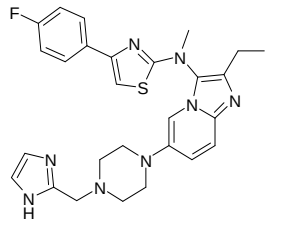
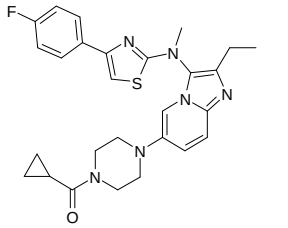
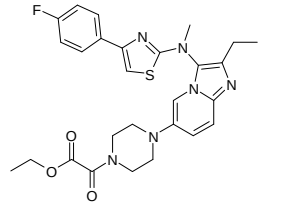
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
188		3-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	F11 (Gen-10-u)	531 (^{35}Cl), 533 (^{37}Cl)	532 (^{35}Cl M+1) 534 (^{37}Cl M+1)
189		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina	F2 (Gen-5-ae)	496	497 (M+1)
190		2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-v)	519	520 (M+1)
191		2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (gen-10-w)	521	522 (M+1)
192		N-(6-(4-((1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)
193		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil) fenil)tiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ai)	561	562 (M+1)
194		N-ciclopropil-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida	F8 (Gen-10-c)	532	533 (M+1)
195		5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il) metil)-3-metiloxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	548	549 (M+1)

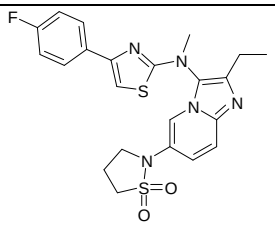
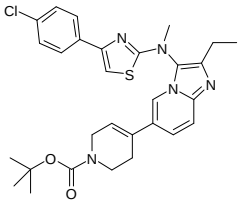
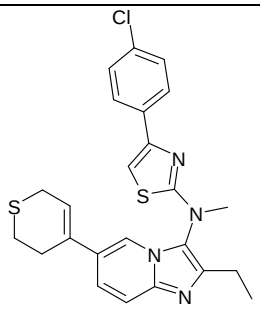
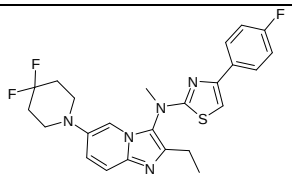
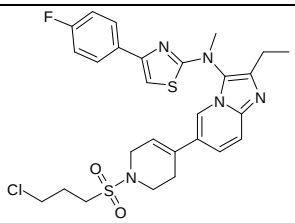
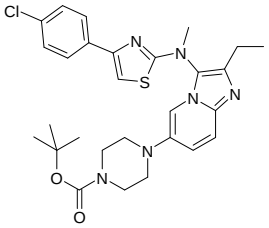
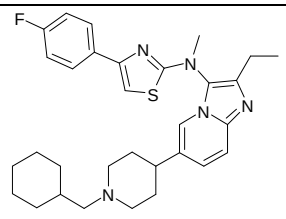
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
196		(R)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil) oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
197		(S)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
198		4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il) metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
199		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	F11 (Gen-10-v)	512	513 (M+1)
200		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)propano-1,2-diona	F9a (Gen-10-e)	506	507 (M+1)
201		5-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-2-ona	F9a (Gen-10-e)	547	548 (M+1)

Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
202		(1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il) metanona	veja o composto 202 (Gen-10-e)	519	520 (M+1)
203		(S)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il) piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona	F9a (Gen-10-e)	508	509 (M+1)
204		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida	veja o composto 204 (Gen-10-an)	507	508 (M+1)
205		1-benzil-4-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazina-1-carbonil) pirrolidin-2-ona	F9a (Gen-10-e)	637	638 (M+1)
206		3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)oxazolidin-2-ona	F4 (Gen-5-i)	453 (^{35}Cl), 455 (^{37}Cl)	454 (^{35}Cl M+1) 456 (^{37}Cl M+1)
207		2-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-l-[1,2]tiazinano-1,1-dióxido	F4 (Gen-5-i)	501 (^{35}Cl), 503 (^{37}Cl)	502 (^{35}Cl M+1) 504 (^{37}Cl M+1)

Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
208		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-N-(tiophen-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxamida	F2 (Gen-5-b)	558	559 (M+1)
209		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ak)	527 (^{35}Cl), 529 (^{37}Cl)	528 (^{35}Cl M+1), 530 (^{37}Cl M+1)
210		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltia-zol-2-amina	F11 (Gen-10-ak)	581 (^{35}Cl), 583 (^{37}Cl)	582 (^{35}Cl M+1), 584 (^{37}Cl M+1)
211		1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-4-ol	veja o com-posto 211 (Gen-10-aq)	451	452 (M+1)
212		2-(4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol	F1b (Gen-5-y)	496	497 (M+1)
213		4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-tiomorfolina-1,1-dióxido	F1b (Gen-5-y)	501	502 (M+1)
214		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil) amino) imi-dazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila	F2 (Gen-5-b)	533	534 (M+1)

Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
215		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il) propan-1-ona	F9b-F6 (Gen-10-b)	491	492 (M+1)
216 (Gen-10-c)		N-(2-etil-6-(piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	E1-F6-F5a (Gen-9-c)	435	436 (M+1)
217		N-(6-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-c)	525	526 (M+1)
218		N-(2-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-c)	477	478 (M+1)
219		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila	F2-F6 (Gen-5-c)	535	536 (M+1)
220		N-(6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltia-zol-2-amina	F2 (Gen-5-b)	434	435 (M+1)
221		4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-etilimida-zo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-tiazol-2-amina	F2 (Gen-5-i)	450 (^{35}Cl), 452 (^{37}Cl)	451 (^{35}Cl M+1) 453 (^{37}Cl M+1)

Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
222		(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-4,5-di-hidro-oxazol-5-il) metanol	veja o composto 222 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
223		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
224		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenol	E1 (Gen-9-b)	529	530 (M+1)
225		4-(3-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butil	F1b (Gen-5-w)	553 (^{35}Cl), 555 (^{37}Cl)	554 (^{35}Cl M+1), 556 (^{37}Cl M+1)
226		N-(6-(4-((1H-imidazol-2-il) metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)
227		ciclopropil(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona	veja o composto 227 (Gen-10-e)	504	505 (M+1)
228		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etila	F9b (Gen-10-e)	536	537 (M+1)

Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
229		[6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	veja o composto 229 (Gen-10-ao)	471	472 (M+1)
230		4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidro-piridina- 1(2H)-carboxilato de terc-butila	F2 (Gen-5-i)	549 (^{35}Cl), 551 (^{37}Cl)	550 (^{35}Cl M+1), 552 (^{37}Cl M+1)
231 (Gen-10-g)		4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-di-hidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2 (Gen-5-i)	466 (^{35}Cl), 468 (^{37}Cl)	N.M.
232		N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-meti-ltiazol-2-amina	F1b (Gen-5-c)	471	472
233		N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltia-zol-2-amina	F11 (Gen-10-b)	573 (^{35}Cl), 575 (^{37}Cl)	574 (^{35}Cl M+1), 576 (^{37}Cl M+1)
234		4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6- il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila	F1b (Gen-5-y)	552 (^{35}Cl), 554 (^{37}Cl)	553 (^{35}Cl M+1), 555 (^{37}Cl M+1)
235		N-(6-(1-(ciclo-hexilmetil) piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-N-metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-c)	531	532 (M+1)

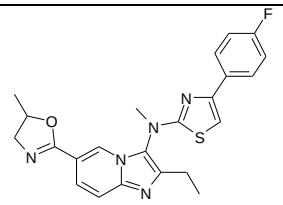
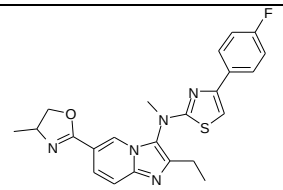
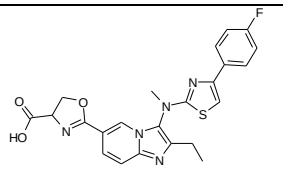
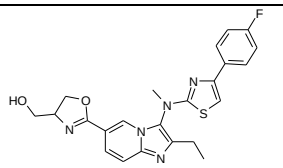
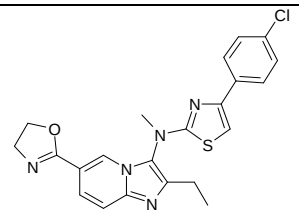
Cpd	Estruturas	Nome	Mtd (Int)	MW	MS Ms'd
236		N-(2-etil-6-(5-metil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	435	436 (M+1)
237		N-(2-etil-6-(4-metil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	435	436 (M+1)
238		Ácido 2-(2-etil-3-((4-(4-fluoro-fenil) tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-4,5-di-hidro-oxazole-4-carboxílico	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	465	466 (M+1)
239		(2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-4,5-di-hidro-oxazol-4-il)metanol	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	451	452 (M+1)
240		4-(4-clorofenil)-N-(6-(4,5-di-hidro-oxazol-2-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F13-F9a-F19 (Gen-5-ag)	437 (^{35}Cl), 439 (^{37}Cl)	438 (^{35}Cl M+1), 440 (^{37}Cl M+1)

Tabela IV. Dados de RMN dos compostos da invenção.

Cpd	Dados de RMN (δ)
1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,23 - 8,13 (2 H, m), 7,24 - 7,14 (2 H, m), 7,00 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,09 (8 H, bs), 2,77 (2 H, q), 2,62 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)
2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 - 8,12 (2 H, m), 7,22 - 7,13 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,68 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd), 4,26 (1 H, dd), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 3,88 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,52 (1 H, m), 3,14 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,70 - 2,62 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)
3	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 - 8,08 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 6,99 (2 H, s), 4,24 - 4,03 (2 H, m), 3,94 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,09 (6 H, bs,), 2,82 - 2,64 (6 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,53 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)
4	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 - 8,12 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 6,99 (2 H, s), 4,58 - 4,45 (1 H, m), 3,71 - 3,48 (7 H, m), 3,23 - 3,15 (2 H, m), 3,09 (4 H, bs), 2,78 - 2,69 (6 H, m), 2,60 (3 H, s), 2,07 - 2,00 (1 H, m), 2,00 - 1,90 (1 H, m), 1,33 (3 H, t)
5	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 - 8,12 (2 H, m), 7,24 - 7,12 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,57 - 4,46 (1 H, m), 3,70 - 3,53 (7 H, m), 3,28 - 3,04 (6 H, m), 2,83 - 2,67 (6 H, m), 2,62 (3 H, s), 2,10 - 2,00 (1 H, m), 1,99 - 1,89 (1 H, m), 1,34 (3 H, t)
6	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,25 - 7,99 (2 H, m), 7,33 - 7,06 (4 H, m), 4,62 - 4,49 (2 H, m), 4,19 (1 H, dd), 4,15 - 4,08 (1 H, m), 3,75 (1 H, dd), 3,64 (3 H, s), 3,21 - 3,02 (4 H, m), 2,88 (2 H, s), 2,79 - 2,66 (4 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,32 (3 H, t), 1,14 (6 H, s)

Cpd	Dados de RMN (δ)
7	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,95 - 7,84 (2 H, m), 7,22 - 7,16 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 4,61 - 4,51 (1 H, m), 4,50 - 4,41 (1 H, m), 4,20 (1 H, dd), 4,04 (1 H, dd), 3,75 (1 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,17 - 3,01 (6 H, m), 2,72 (2 H, q), 2,65 (4 H, bt), 2,55 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)
8	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD -d_4) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,19 (2 H, d), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 4,46 - 4,35 (1 H, m), 3,69 - 3,43 (7 H, m), 3,27 - 3,18 (2 H, m), 3,17 - 3,03 (4 H, m), 2,76 - 2,65 (6 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,10 - 1,83 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
9	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,97 - 7,89 (2 H, m), 7,20 (2 H, bs), 7,13 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 4,48 - 4,39 (1 H, m), 3,71 - 3,42 (7 H, m), 3,25 (2 H, d), 3,17 - 3,04 (4 H, m), 2,76 - 2,65 (6 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,11 - 1,88 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
10	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,27 - 8,04 (2 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,33 - 7,16 (3 H, m), 4,61 - 4,54 (1 H, m), 4,50 (1 H, dd), 4,25 - 4,18 (1 H, m), 4,06 (1 H, dd), 3,77 (1 H, dd), 3,67 (3 H, s), 3,08 (2 H, d), 3,05 - 2,96 (2 H, m), 2,76 (2 H, qd), 2,59 (4 H, bs), 2,27 - 2,16 (2 H, m), 1,88 - 1,78 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
11	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8,21 - 8,18 (2 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,30 (2 H, t), 6,31 (1 H, bs), 4,37 - 4,28 (1 H, m), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 4,01 - 3,99 (2 H, m), 3,57 - 3,50 (2 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,86 - 2,76 (2 H, m), 2,68 (5 H, bs), 1,43 (3 H, t), 1,38 (3 H, t)
12	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 - 8,13 (2 H, m), 7,22 - 7,15 (2 H, m), 6,97 - 6,89 (2 H, m), 4,74 - 4,65 (1 H, m), 4,48 - 4,40 (1 H, m), 4,33 - 4,24 (1 H, m), 4,14 - 4,07 (1 H, m), 3,90 (1 H, dd), 3,63 (3 H, bs), 3,17 - 3,05 (6 H, m), 2,79 - 2,66 (6 H, m), 1,36 (3 H, t)
13	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 - 8,11 (2 H, m), 7,25 - 7,13 (2 H, m), 7,02 - 6,86 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,13 (6 H, bs), 2,85 (3 H, d), 2,81 - 2,68 (6 H, m), 1,36 (3 H, t)
14	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm) 7,89 - 7,83 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 7,00 (1 H, s), 6,86 (1 H, dd), 6,69 (1 H, s), 4,68 (1 H, bs), 4,47 - 4,40 (1 H, m), 4,57 - 4,25 (1 H, m), 4,08 (1 H, dd), 3,89 (1 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,11 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,68 - 2,62 (4 H, m),1,33 (3 H, t)
15	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 - 7,83 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 7,00 (1 H, s), 6,87 (1 H, d), 6,69 (1 H, s), 4,58 - 4,48 (1 H, m), 3,71 - 3,51 (7 H, m),3,23 - 3,14 (2 H, m), 3,00 - 3,12 (4 H, m), 2,78 - 2,64 (6 H, m), 2,12 - 1,89 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
16	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,97 - 7,82 (2 H, m), 7,28 - 7,17 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,98 (1 H, s), 4,47 - 4,33 (1 H, m), 3,73 - 3,40 (7 H, m), 3,24 (2 H, d), 3,18 - 3,02 (4 H, m), 2,77 - 2,61 (6 H, m), 2,14 - 1,84 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
17	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 - 7,79 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 7,34 (1 H, s), 7,04 (2 H, t), 6,62 (1 H, s), 4,65 - 4,58 (1 H, m), 4,41 - 4,36 (1 H, m), 4,24 - 4,18 (1 H, m), 4,05 - 4,01 (1 H, m), 3,86 - 3,81 (1 H, m), 3,55 (3 H, s), 3,01 - 2,93 (4 H, m), 2,71 - 2,54 (3 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,25 - 2,13 (2 H, m), 2,04 - 1,57 (4 H, m), 1,28 (3 H, t)
18	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,18 - 8,14 (2 H, m), 7,26 - 7,16 (4 H, m), 4,70 - 4,68 (1 H, m), 4,47 - 4,43 (1 H, m), 4,30 - 4,26 (1 H, m), 4,12 - 4,08 (1 H, m), 3,91 - 3,87 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,14 - 3,06 (6 H, m), 2,73 - 2,68 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
19	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,02 - 7,95 (2 H, m), 7,68 (1 H, d), 7,49 (1 H, d), 7,32 - 7,23 (3 H, m), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,09 - 4,01 (1 H, m), 3,98 - 3,90 (1 H, m), 3,67 - 3,52 (4 H, m), 3,10 - 2,90 (6 H, m), 2,68 - 2,42 (6 H, m), 1,23 (3 H, t)
20	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,17 (1 H, s), 7,87 - 7,83 (2 H, m), 7,37 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 4,55 - 4,50 (1 H, m), 3,69 - 3,51 (7 H, m), 3,47 - 3,12 (2 H, m), 3,06 (4 H, bs), 2,80 - 2,68 (6 H, m), 1,99 - 2,07 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
21	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 - 7,84 (2 H, m), 7,36 - 7,23 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,89 (1 H, s), 4,55 - 4,50 (1 H, m), 3,69 - 3,52 (7 H, m), 3,22 - 3,18 (2 H, m), 3,05 (4 H, bs), 2,75- 2,67 (6 H, m), 2,10 - 1,96 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
22	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,19 - 8,11 (2 H, m), 7,51 - 7,36 (3 H, m), 7,24 (2 H, t), 3,65 (3 H, s), 3,20 - 3,14 (4 H, m), 3,05 (2 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,74 - 2,64 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
23	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 - 7,88 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,40 - 7,37 (2 H, m), 7,14 - 7,09 (2 H, m), 6,95 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,55 (4 H, t), 3,09 - 2,96 (4 H, m), 2,69 (2 H, q), 1,45 (9 H, s), 1,31 (3H, t)
24	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,94 - 7,84 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,40 - 7,29 (2 H, m), 7,11 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 4,58 - 4,51 (1 H, m), 4,50 - 4,42 (1 H, m), 4,23 - 4,16 (1 H, m), 4,04 (1 H, dd), 3,75 (1 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,19 - 3,00 (6 H, m), 2,73 - 2,61 (6 H, m), 1,30 (3 H, t)
25	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 - 7,82 (2 H, m), 7,59 - 7,53 (1 H, m), 7,24 - 7,04 (4 H, m), 6,70 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 3,74 - 3,56 (7 H, m), 3,23 (2 H, d), 3,12 (4 H, bs), 2,76 (6 H, m), 2,11 - 1,92 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)
26	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 - 7,77 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,19 - 7,04 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,57 - 4,45 (1 H, m), 3,78 - 3,52 (7 H, m), 3,19 (2 H, d), 3,14 - 3,00 (4 H, m), 2,79 - 2,63 (6 H, m), 2,07 - 1,98 (1 H, m), 1,98 - 1,89 (1 H, m), 1,32 (3 H, t)
27	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,22 - 7,04 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 5,89 - 5,75 (1 H, m)NH, 4,53 - 4,40 (1 H, m), 3,86 - 3,68 (1 H, m), 3,67 - 3,51 (5 H, m), 3,47 - 3,35 (1 H, m), 3,23 - 3,13 (2 H, m), 3,07 (4 H, bs), 2,78 - 2,65 (6 H, m), 2,34 - 2,10 (1 H, m), 2,00 - 1,95 (3 H, m), 1,93 - 1,77 (1 H, m), 1,33 (3 H, t)
28	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 (2 H, dd), 7,45 (1 H, d), 7,40 - 7,29 (2 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, d), 5,44 - 5,36 (0,5 H, m), 5,31 - 5,22 (0,5 H, m), 4,66 - 4,51 (1 H, m), 4,42 - 4,22 (2 H, m), 4,10 - 3,96 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,20 - 3,03 (6 H, m), 2,77 - 2,61 (6 H, m), 1,31 (3 H, t)
30	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,97 - 7,84 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,39 - 7,30 (2 H, m), 7,15 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 4,27 (2 H, t), 4,00 (2 H, s), 3,60 (3 H, s), 3,16 - 3,03 (6 H, m), 2,74 - 2,60 (6 H, m), 2,28 (2 H, q), 1,30 (3 H, t)
31	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,01 - 7,80 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,39 - 7,30 (2 H, m), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 6,96 - 6,91 (1 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,52 (2 H, t), 3,41 (2 H, t), 3,23 (2 H, bs), 3,17 - 3,05 (4 H, m), 2,74 - 2,67 (6 H, m), 1,95 (2 H, quin), 1,85 (2 H, quin), 1,30 (3 H, t)
32	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,20 - 7,03 (4 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,71 - 3,57 (11 H, m), 3,24 (2 H, s), 3,07 (4 H, d), 2,78 - 2,64 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
33	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,96 - 7,83 (2 H, m), 7,51 - 7,28 (3 H, m), 7,19 - 7,05 (2 H, m), 6,95 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,13 (4 H, d), 3,05 (2 H, s), 2,76 - 2,64 (6 H, m), 1,31 (3 H, t)
34	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 - 7,79 (2 H, m), 7,56 (1 H, d), 7,22 - 7,15 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 4,29 (1 H, t), 4,13 - 4,01 (2 H, m), 3,85 - 3,72 (3 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,08 (6 H, s), 2,85 - 2,63 (7 H, m), 1,34 (3 H, t)
35	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,20 - 7,06 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,23 (2 H, s), 3,13 - 3,02 (7 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,77 - 2,66 (6 H, m), 1,33 (3 H, t)
36	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,50 (1 H, d), 7,20 - 7,04 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,19 (2 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,27 (2 H, s), 3,10 (4 H, m), 2,79 - 2,68 (6 H, m), 1,33 (3 H, t), 1,28 (3 H, t)
37	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,19 - 7,05 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,18 (2 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,33 (1 H, q), 3,12 - 2,96 (4 H, m), 2,83 - 2,66 (6 H, m), 1,37 - 1,24 (9 H, m)
38	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 - 7,85 (2 H, m), 7,45 (1 H, d), 7,35 (1 H, dd), 7,32 (1 H, d), 7,09 (2 H, t), 6,90 (1 H, s), 3,67 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,04-2,15 (4 H, m), 2,70 (4 H, bt), 2,67 (2 H, q), 1,29 (3 H, t)
39	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,89 - 7,84 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,36 (1 H, dd), 7,31 (1 H, d), 7,13 - 7,09 (2 H, m), 6,91 (1 H, s), 3,97 (2 H, s), 2,85 (1 H, sept), 3,59 (3 H, s), 3,33 - 3,29 (4 H, m), 3,14 - 3,03 (4 H, m), 2,70 - 2,65 (6 H, m), 1,29 (3 H, t)
40	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 - 7,85 (3 H, m), 7,44 (1 H, dd), 7,38 - 7,29 (2 H, m), 7,15 (1 H, d), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 3,77 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,16 - 3,02 (4 H, m), 2,73 - 2,63 (6 H, m), 1,30 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
41	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,70 (1 H, bs), 7,86 - 7,81 (2 H, m), 7,67 (1 H, d), 7,23 (1 H, dd), 7,17 (1 H, d), 7,11 - 7,06 (2 H, m), 6,69 (1 H, s), 3,83 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,15 - 3,04 (4 H, m), 2,79 - 2,71 (6 H, m), 1,35 (3 H, t)
42	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,93 - 7,86 (2 H, m), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,35 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,25 - 3,13 (6 H, m), 2,96 - 2,89 (4 H, m), 2,70 (2 H, q), 1,31 (3 H, t)
43	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,50 - 7,34 (3 H, m), 7,16 - 7,05 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 4,17 - 4,10 (2 H, m), 3,74 - 3,67 (2 H, m), 3,68 - 3,57 (7 H, m), 3,14 - 2,98 (4 H, m), 2,69 (2 H, q), 1,30 (3 H, t)
44	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm (2 conformers) 7,86 (2 H, dd), 7,57 - 7,47 (1 H, m), 7,19 (1 H, s), 7,16 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,67 (0,5 H, dd), 4,54 (0,5 H, d), 3,77 (3 H, bs), 3,70 - 3,33 (6 H, m), 3,18 - 2,89 (4 H, m), 2,72 (2 H, q), 2,28 - 1,93 (2 H, m), 1,92 - 1,77 (2 H, m), 1,49 - 1,29 (12 H, m)
45	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (2 H, dd), 7,51 (1 H, d), 7,19 (1 H, s), 7,15 - 7,02 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 3,88 - 3,62 (4 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,51 (3 H, bs), 3,32 (1 H, bs), 3,18 (1 H, bs), 3,02 (4 H, bs), 2,71 (2 H, q), 2,39 - 2,53 (0,5 H, m), 2,18 - 2,33 (0,5 H, m), 2,14 - 1,94 (1 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,32 (3 H, t)
46	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8,08 (1 H, dd), 7,92 - 7,85 (3 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,21 (1 H, s), 7,15 (2 H, t), 4,81 - 4,76 (1 H, m), 3,91 - 3,75 (4 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,50 - 3,29 (6 H, m), 2,94 (2 H, q), 2,64 -2,53 (1 H, m), 2,21 - 1,93 (3 H, m), 1,44 (3H, t)
47	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8,09 - 8,05 (1 H, m), 7,94 - 7,85 (3 H, m), 7,75 (1 H, sb), 7,21 (1 H, s), 7,15 (2 H, t), 3,86 - 3,52 (9 H, m), 3,49 - 3,26 (7 H, m), 2,94 (2 H, q), 2,48 - 2,28 (1 H, m), 2,18 - 2,07 (1 H, m), 1,44 (3 H, t)
48	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,86 (2 H, m), 7,73 - 7,66 (1 H, m), 7,25 - 7,25 (2 H, m), 7,16 - 7,11 (2 H, m), 6,73 (1 H, s), 3,88 - 3,76 (2 H, m), 3,76 - 3,61 (6 H, m), 3,60 - 3,18 (4 H, m), 3,16 - 3,02 (4 H, m), 2,80 (2 H, q), 2,50 - 2,40 (1 H, m), 2,20 - 2,04 (4 H, m), 1,39 (3H, t)
49	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,59 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 3,83 - 3,75 (2 H, m), 3,71 - 3,65 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,60 - 3,55 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,38 - 3,29 (2 H, m), 3,11 - 3,00 (4 H, m), 2,91 (3 H, s), 2,75 (2 H, q), 2,29 - 2,09 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
50	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,34 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 4,23 (2 H, s), 3,73 (2 H, bt), 3,60 (3 H, s), 3,54 (2 H, bt), 3,14 - 2,99 (4 H, m), 2,69 (2 H, q), 1,30 (3 H, t)
51	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,50 - 7,44 (1 H, m), 7,42 - 7,32 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 3,71 (2 H, s), 3,65 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,12 - 2,96 (4 H, m), 2,68 (2 H, q), 2,40 (2 H, q), 1,29 (3 H, t), 1,10 (3 H, t)
52	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 - 7,82 (2 H, m), 7,51 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 7,13 - 7,05 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 3,76 (2 H, t), 3,67 (2 H, t), 3,62 (2 H, t), 3,58 (3 H, s), 3,04 - 2,95 (4 H, m), 2,70 (2 H, q), 2,50 (2 H, t), 1,90 (2 H, quint), 1,31 (3 H, t)
53	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 - 7,82 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,15 - 7,04 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,77 (2 H, t), 3,67 - 3,58 (5 H, m), 3,06 - 2,94 (4 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,40 (2 H, t), 2,33 (2 H, t), 2,22 (6 H, s), 1,82 (2 H, quin), 1,33 (3 H, t)
54	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,25 (1 H, s), 7,18 (1 H, bd), 7,09 (2 H, t), 6,70 (1 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,44 - 3,34 (4 H, m), 3,21 - 3,10 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 2,76 (2 H, q), 1,35 (3 H, t)
55	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,91 - 7,87 (2 H, m), 7,47 (1 H, d), 7,40 - 7,36 (2 H, m), 7,14 - 7,08 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 3,69 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,42 (4 H, bt), 3,21 - 3,11 (6 H, m), 2,69 (2 H, q), 2,26 - 2,19 (2 H, m), 1,30 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
56	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 - 7,83 (2 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,14 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,46 (4 H, t), 3,16 - 3,05 (6 H, m), 2,74 (2 H, d), 2,70 - 2,57 (2H, m), 2,37 (6 H, bs), 2,19 - 2,08 (2H, m), 1,34 (3 H, t)
57	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,15 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,45 (4 H, bt), 3,17 - 3,03 (6 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,69 - 2,53 (6 H, m), 2,12 - 2,00 (2 H, m), 1,82 (4 H, bs), 1,34 (3 H, t)
58	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,31 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 3,64 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,40 (4 H, bt), 3,22 - 3,06 (6 H, m), 2,69 (2 H, q), 2,03 - 1,90 (2 H, m), 1,30 (3 H, t)
59	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 (2 H, dd), 7,48 (1 H, dd), 7,44 - 7,34 (2 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,48 (4 H, bt), 3,23 - 3,08 (4 H, m), 2,70 (2 H, q), 1,31 (3 H, t)
60	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,95 (1 H, d), 7,81 - 7,78 (2 H, m), 7,28 (1 H, d), 7,21 - 7,22 (1 H, m), 7,09 - 7,04 (2 H, m), 6,71 (1 H, s), 4,01 (2 H, s), 3,58 (7 H, s), 3,58 (4 H, m), 2,77 (2 H, q), 1,32 (3 H, t)
61	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88 - 7,85 (2 H, m), 7,62 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,17 - 7,07 (3 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,51 (1 H, bs)NH, 5,68 (1 H, bs)NH, 2,90 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,56 - 3,51 (4 H, m), 3,18 - 3,06 (4 H, m), 2,75 (2 H, q), 1,34 (3 H, t)
62	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,27 (1 H, d), 7,91 - 7,81 (2 H, m), 7,59 (1 H, dd), 7,39 (1 H, dd), 7,09 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 4,18 (2 H, bs), 3,81 - 3,67 (4 H, m), 3,60 (3 H, s), 2,73 (2 H, q), 1,47 (9 H, s), 1,32 (3 H, t)
63	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,29 (1 H, dd), 7,84 (2 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,45 - 7,33 (3 H, m), 7,03 (1 H, s), 4,19 (2 H, s), 3,83 - 3,70 (4 H, m), 3,61 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 1,48 (9 H, s), 1,33 (3 H, t)
64	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 - 7,86 (3 H, m), 7,66 (2 H, d), 7,25 - 7,22 (1 H, m), 7,14 - 7,10 (2 H, m), 4,27 - 4,21 (2 H, m), 3,82 - 3,66 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 3,39 (2 H, s), 3,07 - 3,04 (2 H, m), 2,79 (2 H, q), 1,37 (3 H, t), 1,32 (3 H, t)
65	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,36 (1 H, dd), 7,94 (2 H, dd), 7,67 (1 H, dd), 7,46 (1 H, dd), 7,16 (2 H, t), 7,05 - 6,90 (1 H, m), 4,11 (2 H, s), 3,89 (2 H, dd), 3,75 - 3,61 (5 H, m), 3,03 (3 H, s), 2,81 (2 H, q), 1,39 (3 H, t)
66	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,73 (1 H, s), 7,61 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 6,10 (1 H, bs), 3,97 (2 H, bs), 3,63 (3 H, s), 3,57 - 3,45 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,77 (2 H, q), 2,61 (2 H, bs), 1,36 (3 H, t)
67	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,95 (1 H, s), 7,91 - 7,86 (2 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,14 - 7,08 (2 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,24 - 6,22 (1 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,13 - 4,09 (2 H, m), 3,66 (2 H, td), 3,63 (3 H, s), 2,73 (2 H, q), 2,66 - 2,53 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
68	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 (2 H, d), 7,73 (1 H, d), 7,62 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 7,38 (2 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,22 (1 H, bs), 4,55 - 4,31 (4 H, m), 3,63 (3 H, s), 2,90 (3 H, s), 2,79 (2 H, q), 1,37 (3 H, t)
69	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,81 (2 H, d), 7,77 - 7,72 (2 H, m), 7,45 - 7,34 (3 H, m), 6,79 (1 H, s), 6,30 - 6,20 (1 H, m), 4,12 - 4,04 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,50 - 3,36 (2 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,80 (2 H, q), 2,53 - 2,45 (2 H, m), 1,39 (3 H, t)
70	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 - 7,77 (2 H, m), 7,73 (1 H, bs), 7,58 (1 H, dd), 7,43 (2 H, d), 7,34 (1 H, dd), 6,70 (1 H, s), 6,16 - 6,05 (1 H, m), 3,96 (2 H, bd), 3,63 (3 H, s), 3,55 - 3,45 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,76 (2 H, q), 2,64 - 2,55 (2 H, m), 1,39 - 1,32 (12 H, t)
71	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 (1 H, bd), 7,87 (1 H, s), 7,78 (1 H, bd), 7,73 (2 H, d), 6,92 (2 H, d), 6,72 (1 H, s), 6,20 (1 H, bs), 3,97 (2 H, bs), 3,83 (3 H, s), 3,64 (3 H, bs), 3,54-3,46 (2 H, m), 2,92 (2 H, q), 2,84 (3 H, s), 2,60 (2 H, bs), 1,46 (3 H, t)
72	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 - 7,87 (2 H, m), 7,72 (1 H, bs), 7,59 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,26 (2 H, bd), 6,76 (1 H, s), 6,10 (1 H, m), 3,97 (2 H, bs), 3,63 (3 H, s), 3,55 - 3,44 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,76 (2 H, q), 2,60 (2 H, bs), 1,36 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
73	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (2 H, s), 7,62 - 7,54 (2 H, m), 7,35 (1 H, dd), 7,19 (1 H, q), 6,71 (1 H, s), 6,13 - 6,06 (1 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,58 - 3,43 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,75 (2 H, q), 2,61 (2 H, bs), 1,35 (3 H, t)
74	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,93 (1 H, s), 7,91 - 7,82 (2 H, m), 7,63 - 7,48 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 6,21 (1 H, t), 4,13 (2 H, t), 4,00 - 3,93 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,50 (2 H, bt), 3,17 - 3,06 (2 H, m), 2,71 (2 H, q), 2,64 - 2,47 (2 H, m), 2,13 - 2,03 (2 H, m), 1,99 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)
75	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 (1 H, s), 7,87 (2 H, dd), 7,61 - 7,47 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 6,25 - 6,17 (1 H, m), 3,98 - 3,93 (2 H, m), 3,66 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (2 H, t), 3,18 - 3,04 (2 H, m), 2,71 (2 H, q), 2,64 - 2,47 (2 H, m), 2,03 - 1,90 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
76	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,81 (2 H, d), 7,77 (1 H, bs), 7,61 (1 H, d), 7,37 (2 H, d), 7,29 (1 H, d), 6,76 (1 H, s), 5,90 (1 H, t), 3,79 (2 H, bs), 3,63 (3 H, s), 3,26 - 3,20 (2 H, m), 3,15 - 3,07 (2 H, m), 2,77 (2 H, q), 1,35 (3 H, t)
77	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,93 - 7,84 (2 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,17 - 7,09 (2 H, m), 6,17 - 6,08 (1 H, m), 3,98 (2 H, bs), 3,46 - 3,59 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,77 (2 H, q), 2,58 - 2,68 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
78	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,04 (1 H, d), 7,96 - 7,92 (2 H, m), 7,65 - 7,61 (1 H, m), 7,57 - 7,54 (1 H, m), 7,10 (2 H, t), 7,03 (1 H, s), 4,37 - 4,33 (1 H, m), 4,19 - 4,16 (1 H, m), 3,75 - 3,61 (4 H, m), 2,91 - 2,78 (3 H, m), 2,73 - 2,60 (2 H, m), 1,91 - 1,66 (2 H, m), 1,52 (9 H, d), 1,39 (3H, t)
79	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,00 - 7,79 (3 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,48 - 7,41 (1 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, d), 3,96 - 3,87 (1 H, m), 3,85 - 3,72 (2 H, m), 3,63 (3 H, d), 2,87 (3 H, s), 2,85 - 2,77 (1 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,63 - 2,52 (2 H, m), 1,97 - 1,89 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
80	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,67 - 7,53 (2 H, m), 7,21 - 7,05 (3 H, m), 6,69 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,82 - 2,70 (7 H, m), 2,68 - 2,55 (1 H, m), 2,04 - 1,74 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
81	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (2 H, d), 7,63 (1 H, bs), 7,58 (1 H, d), 7,43 (2 H, d), 7,15 (1 H, dd), 6,70 (1 H, s), 3,99 - 3,90 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,79 - 2,69 (4 H, m), 2,66 - 2,55 (1 H, m), 1,96 (2 H, d), 1,90 - 1,75 (2 H, m), 1,35 (9 H, s), 1,26 (3 H, t)
82	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 (2 H, d), 7,70 - 7,52 (2 H, m), 7,16 (1 H, dd), 6,95 (2 H, d), 6,62 (1 H, s), 3,94 (2 H, d), 3,86 (3 H, s), 3,63 (3 H, s), 2,84 - 2,69 (7 H, m), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 2,02 - 1,92 (2 H, m), 1,92 - 1,74 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
83	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 (1 H, ddd), 7,63 - 7,53 (3 H, m), 7,24 - 7,11 (2 H, m), 6,70 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,79 - 2,69 (4 H, m), 2,68 - 2,56 (1 H, m), 2,01 - 1,92 (2 H, m), 1,82 (2 H, qd), 1,35 (3 H, t)
84	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 (2 H, d), 7,71 - 7,56 (4 H, m), 7,17 (1 H, dd), 6,88 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,64 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,80 - 2,71 (4 H, m), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 1,97 (2 H, d), 1,85 (2 H, qd), 1,36 (3 H, t)
85	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,91 (2 H, d), 7,62 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,26 (2 H, d), 7,16 (1 H, dd), 6,75 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,79 - 2,70 (4 H, m), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 2,01 - 1,92 (2 H, m), 1,90 - 1,74 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
86	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,95 - 7,83 (3 H, m), 7,52 (1 H, dd), 7,39 (1 H, dd), 7,19 - 7,04 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 3,85 (2 H, bd), 3,70 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,23 - 3,14 (2 H, m), 2,93 (2 H, bt), 2,83 - 2,66 (3 H, m), 2,27 - 2,14 (2 H, m), 1,90 (2 H, bd), 1,77 (2 H, qd), 1,32 (3 H, t)
87	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 - 7,82 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,19 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,94 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,05 - 2,96 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,75 (2 H, q), 2,66 - 2,55 (1 H, m), 2,41 (2 H, t), 2,24 (6 H, s), 2,05 - 1,88 (4 H, m), 1,86 - 1,71 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
88	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 - 7,84 (3 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,68 (4 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,08 (2 H, t), 2,91 (2 H, t), 2,81 - 2,66 (3 H, m), 2,52 - 2,38 (6 H, m), 2,01 - 1,85 (4 H, m), 1,75 (2 H, q), 1,31 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
89	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,94 - 7,82 (3 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 3,85 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,08 (2 H, t), 2,92 (2 H, t), 2,82 - 2,68 (3 H, m), 2,67 - 2,55 (6 H, m), 2,05 - 1,88 (4 H, m), 1,86 - 1,71 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)
90	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,19 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,92 (2 H, bd), 3,61 (3 H, s), 3,16 - 3,02 (1 H, m), 3,01 - 2,69 (7 H, m), 2,68 - 2,51 (1 H, m), 2,11 - 1,97 (2 H, m), 1,96 - 1,87 (2 H, m), 1,86 - 1,66 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
91	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,99 - 7,81 (3 H, m), 7,51 (2 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,96 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,75 - 3,58 (7 H, m), 3,24 (2 H, t), 2,95 (2 H, t), 2,89 - 2,66 (5 H, m), 2,55 (4 H, bs), 1,92 (2 H, d), 1,85 - 1,67 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
92	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,93 - 7,84 (3 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 3,75 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,76 - 2,66 (5 H, m), 1,90 (2 H, bd), 1,83 (2 H, qd), 1,32 (3 H, t)
93	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,91 - 7,82 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,38 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 4,15 (2 H, t), 3,83 (2 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,14 - 3,05 (2 H, m), 2,96 - 2,86 (2 H, m), 2,77 - 2,64 (3 H, m), 2,15 - 2,04 (2 H, m), 2,02 (3 H, s), 1,95 - 1,85 (2 H, m), 1,75 (2 H, dd), 1,31 (3 H, t)
94	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,96 - 7,81 (3 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,85 (2 H, d), 3,65 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,13 - 3,07 (2 H, m), 2,93 (2 H, bt), 2,82 - 2,68 (3 H, m), 2,03 - 1,87 (4 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
95	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,63 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,13 (2 H, t), 4,00 - 3,92 (2 H, m), 3,80 (2 H, t), 3,52 (3 H, s), 3,12 - 3,06 (2 H, m),2,93 - 2,84 (2 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,71 - 2,60 (1 H, m), 2,14 - 2,03 (2 H, m), 2,00 - 1,89 (2 H, m), 1,88 - 1,74 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
96	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,05 (1 H, dd), 7,92 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd), 7,56 - 7,47 (2 H, m), 7,43 (1 H, dd), 7,27 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,64 (3 H, s), 2,91 - 2,68 (8 H, m), 2,00 - 1,93 (2 H, m), 1,89 - 1,76 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
97	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 - 7,58 (3 H, m), 7,47 (1 H, dd), 7,38 (1 H, td), 7,20 (1 H, d), 3,97 (2 H, d), 3,53 (3 H, s), 2,89 - 2,61 (8 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,07 - 1,94 (2 H, m), 1,93 - 1,77 (2 H, m), 1,38 (3 H, t)
98	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 - 7,62 (2 H, m), 7,58 (1 H, d), 7,15 (1 H, dd), 7,01 - 6,91 (2 H, m), 6,48 (1 H, s), 3,97 (2 H, d), 3,58 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,81 - 2,72 (4 H, m), 2,72 - 2,61 (1 H, m), 2,53 (3 H, s), 2,04 - 1,94 (2 H, m), 1,91 - 1,82 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
99	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (1 H, dd), 7,63 (1 H, bs), 7,60 (1 H, d), 7,19 (2 H, ddd), 7,11 (1 H, s), 7,10 - 7,05 (1 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,60 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 2,81 - 2,70 (4 H, m), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 2,03 - 1,93 (2 H, m), 1,93 - 1,76 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
100	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,29 - 8,18 (1 H, m), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,16 (1 H, dd), 7,03 - 6,95 (2 H, m), 6,89 (1 H, ddd), 3,95 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 2,82 - 2,71 (4 H, m), 2,66 - 2,57 (1 H, m), 2,01 - 1,94 (2 H, m), 1,88 - 1,81 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
101	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 - 7,61 (3 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,18 - 7,05 (3 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,54 (3 H, s), 2,88 - 2,71 (7 H, m), 2,69 - 2,56 (1 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,04 - 1,93 (2 H, m), 1,92 - 1,77 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
102	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,15 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 2,82 (3 H, s), 2,80 - 2,70 (4 H, m), 2,68 - 2,55 (1 H, m), 2,03 - 1,91 (2 H, m), 1,91 - 1,76 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
103	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 - 7,76 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,28 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 3,95 (2 H, d), 2,83 - 2,71 (7 H, m), 2,69 - 2,60 (1 H, m), 2,00 - 1,93 (2 H, m), 1,90 - 1,76 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
104	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,93 - 7,83 (2 H, m), 7,63 - 7,53 (2 H, m), 7,22 - 7,05 (3 H, m), 3,97 (2 H, bd), 3,67 (3 H, s), 3,60 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,82 - 2,72 (4 H, m), 2,70 - 2,59 (1 H, m), 2,04 - 1,93 (2 H, m), 1,92 - 1,78 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
105	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,96 (1 H, s), 7,69 - 7,60 (2 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,23 (2 H, t), 3,85 (2 H, d), 3,59 (3 H, s), 2,91 - 2,81 (5 H, m), 2,80 - 2,68 (3 H, m), 2,00 (3 H, s), 1,99 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
106	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,56 (1 H, bs), 8,43 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd), 7,22 (1 H, d), 6,84 - 6,73 (2 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,87 - 2,71 (7 H, m), 2,71 - 2,54 (1 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,02 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)
107	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (2 H, dd), 7,53 (1 H, dd), 7,17 (2 H, td), 7,05 (1 H, td), 6,64 (1 H, s), 4,60 (2 H, d), 3,97 (2 H, d), 3,58 (3 H, s), 2,87 - 2,59 (8 H, m), 2,05 - 1,76 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)
108	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 - 7,82 (3 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,51 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 6,20 (1 H, bs), 4,18 (2 H, q), 3,62 (3 H, s), 3,39 (2 H, s), 3,36 - 3,32 (2 H, m), 2,86 (2 H, bt), 2,72 (2 H, q), 2,61 - 2,49 (2 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,26 (3 H, t)
109	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,83 (1 H, s), 7,50 (1 H, dd), 7,39 (1 H, dd), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 4,17 (2 H, q), 3,61 (3 H, s), 3,24 (2 H, s), 3,07 - 3,00 (2 H, m), 2,71 (2 H, q), 2,66 - 2,54 (1 H, m), 2,38 - 2,22 (2 H, m), 1,87 - 1,74 (4 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,26 (3 H, t)
110	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,81 (2 H, m), 7,61 (1 H, bs), 7,55 (1 H, d), 7,20 (1 H, dd), 7,13 - 7,06 (2 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,72 - 4,65 (1 H, m), 4,49 - 4,42 (1 H, m), 4,31 - 4,24 (1 H, m), 4,11 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,10 - 2,99 (4 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,56 - 2,45 (1 H, m), 2,28 - 2,17 (2 H, m), 1,94 - 1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
111	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,93 - 7,83 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,59 - 4,45 (1 H, m), 3,72 - 3,50 (7 H, m), 3,18 (1 H, d), 3,14 (1 H, s), 3,01 - 3,11 (2 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,57 - 2,47 (1 H, m), 2,27 - 2,17 (2 H, m), 1,86 - 1,70 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
112	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,18 (1 H, dt), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,59 - 4,48 (1 H, m), 3,72 - 3,50 (7 H, m), 3,21 - 3,13 (2 H, m), 3,13 - 3,01 (2 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,56 - 2,44 (1 H, m), 2,28 - 2,18 (2 H, m), 2,09 - 1,93 (2 H, m), 1,82 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
113	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 4,31 (1 H, t), 4,14 - 4,00 (2 H, m), 3,86 - 3,74 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,09 - 2,98 (4 H, m), 2,78 (3 H, m), 2,60 - 2,44 (1 H, m), 2,27 - 2,14 (2 H, m), 1,89 - 1,78 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
114	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, dd), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,12- 2,99 (5 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 2,57 - 2,42 (1 H, m), 2,29 - 2,11 (2 H, m), 1,87 - 1,74 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
115	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 - 7,83 (2 H, m), 7,61 (1 H, bs), 7,54 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,49 (4 H, q), 3,15 (2 H, s), 3,07 (2 H, bd), 2,75 (2 H, q), 2,55 - 2,44 (1 H, m), 2,28 - 2,17 (2 H, m), 1,94 (2 H, q), 1,89 - 1,77 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
116	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,22 - 7,15 (1 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 3,93 (1 H, d), 3,84 - 3,66 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,22 - 3,08 (3 H, m), 3,08 - 2,94 (2 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,57 - 2,44 (1 H, m), 2,34 (1 H, q), 2,31 - 2,12 (3 H, m), 1,89 - 1,76 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
117	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 - 7,88 (2 H, m), 7,64 (1 H, bs), 7,57 (1 H, d), 7,23 - 7,20 (1 H, m), 7,13 (2 H, t), 6,70 (1 H, s), 3,73 - 3,61 (7 H, m), 3,57 - 3,40 (2 H, m), 3,31 - 3,08 (4 H, m), 2,78 (2 H, q), 2,57 - 2,34 (2 H, m), 2,29 - 2,17 (2 H, m), 1,91 - 2,04 (1 H, m), 1,90 - 1,80 (4 H, m), 1,72 - 1,62 (1 H, m), 1,37 (3H, t)
118	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,09 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,85 - 4,77 (1 H, m), 4,52 (1 H, t), 4,23 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,00 (2 H, t), 2,78 - 2,67 (4 H, m), 2,53 - 2,43 (1 H, m), 2,36 - 2,19 (2 H, m), 1,87 - 1,79 (2 H, m), 1,79 - 1,66 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
119	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,19 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,82 - 3,73 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,51 (2 H, m), 3,25 (2 H, s), 3,18 - 3,05 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 2,60 - 2,49 (1 H, m), 2,34 - 2,21 (2 H, m) , 1,87 - 1,79 (2 H, m), 1,79 - 1,66 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
120	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,19 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,35 (2 H, s), 3,19 (3 H, s), 3,11 (2 H, bd), 2,75 (2 H, q), 2,56 - 2,44 (1 H, m), 2,32 - 2,19 (2 H, m), 1,80 - 1,72 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
121	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm (2 conformers) 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,23 - 7,15 (1 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 4,62 (0,7 H, s), 4,35 (1,3 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,31 - 3,20 (4 H, m), 3,06 (1 H, s), 3,04 - 2,87 (2 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,57 - 2,45 (1 H, m), 2,30 - 2,14 (2 H, m), 1,93 - 1,74 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
122	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,66 - 7,48 (2 H, m), 7,22 - 6,99 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,11 (1 H, s)NH, 4,84 - 4,69 (1 H, m), 3,73 - 3,52 (4 H, m), 3,42 - 3,26 (1 H, m), 3,09 (1 H, d), 2,96 (1 H, d), 2,80 - 2,66 (3 H, m), 2,65 - 2,57 (1 H, m), 2,56 - 2,40 (1 H, m), 2,34 - 2,08 (2 H, m), 1,93 - 1,64 (4 H, m), 1,32 (3 H, t)
123	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,15 - 7,06 (2 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,66 - 3,57 (5 H, m), 3,47 (2 H, q), 3,07 (2 H, s), 2,99 - 2,90 (3 H, m),2,81 - 2,68 (3 H, m), 2,57 - 2,48 (1 H, m), 2,30 (2 H, t), 1,93 - 1,82 (2 H, m), 1,78 - 1,66 (2 H, m), 1,39 - 1,29 (5 H, m)
124	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 - 7,84 (2 H, m), 7,60 (1 H, bs), 7,54 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,09 (2 H, t), 6,66 (1 H, s), 4,58 (2 H, t), 4,33 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,12 (2 H, s), 2,97 (2 H, bd), 2,74 (2 H, q), 2,53-2,45 (1 H, m), 2,17 (2 H, bt), 1,85-1,69 (4 H, m), 1,32 (3 H, t)
125	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,84 (2 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 7,06 - 7,02 (1 H, bs)NH, 6,68 (1 H, s), 5,44 - 5,34 (1 H, bs)NH, 3,63 (3 H, s), 3,06 - 2,96 (4 H, m), 2,76 (2 H, q), 2,57 - 2,47 (1 H, m), 2,28 (2 H, bt), 1,92 - 1,84 (2 H, m), 1,81 - 1,69 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
126	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,64 - 7,52 (2 H, m), 7,17 - 7,05 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,76 (1 H, d), 4,21 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,50 - 3,25 (2 H, m), 3,08 (1 H, t), 2,82 - 2,69 (3 H, m), 2,69 - 2,51 (5 H, m), 1,90 (2 H, d), 1,85 - 1,73 (4 H, m), 1,60 (2 H, quin), 1,35 (3 H, t)
127	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,60 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,18 - 7,05 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,78 (1 H, d), 3,88 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,43 (2 H, d), 3,09 (1 H, bt), 2,82 - 2,71 (3 H, m), 2,66 (1 H, bt), 2,46 (3 H, s), 1,91 (2 H, d), 1,71 - 1,54 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
128	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,93 - 7,78 (2 H, m), 7,67 - 7,51 (2 H, m), 7,20 - 7,03 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,72 (1 H, d), 4,55 - 4,36 (1 H, m), 3,94 (1 H, d), 3,85 - 3,70 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,49 - 3,28 (2 H, m), 3,22 - 3,00 (2 H, m), 2,85 - 2,68 (3 H, m), 2,67 - 2,25 (2 H, m), 1,89 (2 H, d), 1,76 - 1,46 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
129	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,64 - 7,50 (2 H, m), 7,17 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,74 (1 H, d), 4,23 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,22 - 2,98 (3 H, m), 2,82 - 2,69 (3 H, m), 2,60 (1 H, t), 2,29 (6 H, s), 1,89 (2 H, d), 1,73 - 1,45 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
130	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,17 - 7,04 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,82 - 4,72 (1 H, m), 3,99 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,12 (1 H, t), 2,84 - 2,68 (5 H, m), 2,67 - 2,56 (3 H, m), 2,36 (6 H, s), 1,90 (2 H, t), 1,68 - 1,51 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
131	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,62 - 7,55 (2 H, m), 7,15 - 7,05 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,72 (1 H, d), 3,92 (1 H, d), 3,74 (4 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,47 (2 H, q), 3,10 (1 H, bt), 2,75 (3 H, q), 2,62 (1 H, bt), 1,91 (2 H, d), 1,70 - 1,51 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
132	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,17 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,76 (1 H, d), 3,96 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,24 (1 H, bs)NH, 3,11 (1 H, t), 2,92 (2 H, t), 2,80 - 2,71 (3 H, m), 2,69 - 2,61 (3 H, m), 2,49 (3 H, s), 1,96 - 1,82 (2 H, m), 1,69 - 1,50 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
133	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,62 - 7,56 (2 H, m), 7,17 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 5,24 (0,5 H, quin), 5,09 (0,5 H, quin), 4,73 (1 H, d), 4,01 - 3,76 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,42 (2 H, q), 3,33 (1 H, dd), 3,27 (1 H, dd), 3,10 (1 H, t), 2,82 - 2,69 (3 H, m), 2,61 (1 H, t), 1,90 (2 H, d), 1,74 - 1,50 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
134	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,65 - 7,58 (2 H, m), 7,23 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 4,13 (1 H, t), 4,07 - 3,96 (2 H, m), 3,87 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,20 - 3,10 (1 H, m), 3,01 - 2,88 (2 H, m), 2,76 (2 H, q), 2,63 - 2,51 (1 H, m), 2,04 - 1,84 (7 H, m), 1,77 (2 H, t), 1,35 (3 H, t)
135	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,50 - 8,43 (1 H, m), 7,93 - 7,87 (2 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,83 - 7,76 (1 H, m), 7,12 (2 H, t), 4,00 (2 H, bd), 3,61 (3 H, s), 2,99 (2 H, q), 2,88 - 2,78 (6 H, m), 2,09 - 1,99 (2 H, m), 1,93 - 1,79 (2 H, m), 1,54 (3 H, t)
136	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,23 - 8,12 (2 H, m), 7,68 - 7,53 (2 H, m), 7,25 - 7,13 (3 H, m), 3,98 (2 H, d), 3,65 (3 H, s), 2,89 - 2,70 (8 H, m), 2,10 - 1,94 (2 H, m), 1,94 - 1,77 (2 H, m), 1,38 (3 H, t)
137	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10 (1 H, s), 7,75 (2 H, t), 7,54 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,25 (2 H, t), 3,68 (2 H, d), 3,50 (3 H, s), 3,30 (2 H, s)NH2, 2,89 (3 H, s), 2,82 - 2,71 (3 H, m), 2,63 (2 H, q), 1,92 - 1,83 (2 H, m), 1,81 - 1,71 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)
138	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, dd), 7,58 - 7,36 (3 H, m), 7,26 (2 H, t), 4,61 - 4,53 (1 H, m), 4,54 - 4,42 (1 H, m), 4,21 (1 H, dd), 4,05 (1 H, dd), 3,77 (1 H, dd), 3,66 (3 H, s), 3,20 - 3,09 (6 H, m), 2,76 - 2,62 (6 H, m), 1,33 (3 H, t)
139	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, dd), 7,51 - 7,38 (3 H, m), 7,26 (2 H, t), 4,37 - 4,28 (1 H, m), 4,09 - 3,99 (2 H, m), 3,81 - 3,72 (1 H, m), 3,70 - 3,63 (5 H, m), 3,15 (4 H, d), 3,11 (2 H, s), 2,83 - 2,64 (7 H, m), 1,33 (3 H, t)
140	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 - 8,10 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,23 - 7,14 (3 H, m), 7,10 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,24 (2 H, d), 3,16 - 3,06 (7 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,79 - 2,65 (6 H, m), 1,35 (3 H, t)
141	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 - 8,12 (2 H, m), 7,63 - 7,54 (2 H, m), 7,24 (1 H, dd), 7,19 (2 H, t), 4,74 - 4,66 (1 H, m), 4,49 - 4,42 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,11 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,64 (3 H, s), 3,08 - 2,99 (4 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,57 - 2,47 (1 H, m), 2,23 - 2,14 (2 H, m), 1,89 - 1,77 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)
142	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,19 - 8,11 (2 H, m), 7,59 - 7,52 (2 H, m), 7,24 (1 H, d), 7,21 - 7,13 (2 H, m), 4,51 (1 H, dd), 3,71 - 3,57 (5 H, m), 3,56 - 3,46 (1 H, m), 3,19 - 3,00 (4 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,57 - 2,46 (1 H, m), 2,28 - 2,08 (4 H, m), 2,09 - 1,94 (1 H, m), 1,87 - 1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
142	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,48 - 7,42 (1 H, m), 7,40 - 7,28 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 4,66 (2 H, t), 4,33 (2 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,17 - 3,03 (4 H, m), 2,74 - 2,61 (6 H, m), 1,30 (3 H, t)
143	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,15 (2 H, dd), 7,95 (1 H, s), 7,52 (2 H, dd), 7,25 (2 H, t), 4,39 (1 H, d), 3,67 - 3,58 (4 H, m), 3,57 - 3,41 (3 H, m), 3,23 - 3,14 (2 H, m), 3,11 - 3,00 (2 H, m), 2,74 (2 H, q), 2,67 - 2,57 (1 H, m), 2,29 - 2,17 (2 H, m), 2,06 - 1,91 (2 H, m), 1,89 - 1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
144	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 - 8,12 (2 H, m), 7,64 - 7,53 (2 H, m), 7,27 - 7,23 (1 H, m), 7,19 (2 H, t), 4,33 - 4,26 (1 H, m), 4,13 - 4,04 (2 H, m), 3,86 - 3,77 (3 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,16 - 3,07 (4 H, m), 2,87 - 2,80 (1 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,64 - 2,55 (1 H, m), 2,47 - 2,34 (2 H, m), 1,90 - 1,84 (4 H, m), 1,37 (3 H, t)
145	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 - 8,12 (2 H, m), 7,63 - 7,50 (2 H, m), 7,24 (1 H, dd), 7,18 (2 H, t), 3,63 (3 H, s), 3,23 (2 H, s), 3,11 - 3,03 (5 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,75 (2 H, q), 2,60 - 2,49 (1 H, m), 2,34 - 2,22 (2 H, m), 1,90 - 1,80 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)
146	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,70 (2 H, dd), 7,47 - 7,41 (1 H, m), 7,40 - 7,30 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 4,56 (2 H, s), 4,32 (1 H, t), 4,09 - 3,98 (2 H, m), 3,76 (1 H, dd), 3,67 (2 H, d), 3,55 (3 H, s), 3,18 - 3,05 (6 H, m), 2,83 - 2,74 (1 H, m), 2,74 - 2,62 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
147	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 - 7,71 (2 H, m), 7,63 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,21 - 7,10 (3 H, m), 4,69 (2 H, s), 3,96 (2 H, d), 3,57 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,81 - 2,70 (4 H, m), 2,69 - 2,59 (1 H, m), 2,03 - 1,94 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
148	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 - 7,75 (2 H, m), 7,68 - 7,58 (2 H, m), 7,30 (2 H, dd), 7,20 (1 H, dd), 4,71 (2 H, s), 3,97 (2 H, d), 3,57 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,76 (4 H, m), 2,71 - 2,57 (1 H, m), 1,99 (2 H, d), 1,85 (2 H, bq), 1,35 (3 H, t)
149	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 - 7,71 (2 H, m), 7,61 (1 H, bs), 7,54 (1 H, d), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 4,68 (2 H, s), 3,93 (2 H, d), 3,56 (3 H, s), 3,06 - 2,97 (2 H, m), 2,94 - 2,81 (2 H, m), 2,77 - 2,58 (3 H, m), 2,44 (2 H, t), 2,25 (6 H, s), 2,08 - 1,98 (4 H, m), 1,89 - 1,71 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
150	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (2 H, d), 7,71 (2 H, d), 7,63 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 4,72 (2 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,57 (3 H, s), 2,88 - 2,56 (8 H, m), 2,04 - 1,74 (4 H, m), 1,30 (3 H, t)
151	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 7,19 - 7,08 (3 H, m), 4,66 (2 H, s), 3,53 (3 H, s), 3,46 (4 H, q), 3,13 (2 H, s), 3,04 (2 H, bd), 2,71 - 2,60 (2 H, m), 2,54 - 2,44 (1 H, m), 2,27 - 2,14 (2 H, m), 1,99 - 1,89 (2 H, m), 1,88 - 1,75 (6 H, m), 1,28 (3 H, t)
152	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,74 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,48 (1 H, d), 7,19 - 7,08 (3 H, m), 4,66 (2 H, s), 4,29 - 4,21 (1 H, m), 4,03 (2 H, bt), 3,81 - 3,72 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,07 - 2,96 (4 H, m), 2,84 - 2,73 (1 H, m), 2,68 (2 H, q), 2,56 - 2,43 (1 H, m), 2,28 - 2,13 (2 H, m), 1,80 (4 H, bs,), 1,29 (3 H, t)
153	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 - 7,72 (2 H, m), 7,60 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,19 - 7,08 (3 H, m), 4,75 (1 H, d), 4,68 (2 H, s), 4,25 (1 H, d), 3,56 (3 H, s), 3,24 - 3,03 (3 H, m), 2,81 - 2,58 (4 H, m), 2,32 (6 H, s), 1,91 (2 H, d), 1,71 - 1,52 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
154	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,18 - 7,10 (3 H, m), 4,81 (1 H, d), 4,68 (2 H, s), 3,99 (1 H, d), 3,56 (3 H, s), 3,12 (1 H, t), 2,82 - 2,54 (4 H, m), 2,38 (2 H, q), 1,99 - 1,83 (2 H, m), 1,80 - 1,50 (2 H, m), 1,32 (3 H, t), 1,17 (3 H, t)
155	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,78 - 7,64 (2 H, m), 7,43 (1 H, d), 7,40 - 7,32 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 4,56 (2 H, s), 3,55 (3 H, s), 3,28 (2 H, s), 3,18 - 3,10 (4 H, m), 3,09 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 2,74 - 2,65 (6 H, m), 1,31 (3 H, t)
156	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,74 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,52 (1 H, d), 7,21 - 7,09 (3 H, m), 4,73 - 4,65 (3 H, m), 4,50 - 4,43 (1 H, m), 4,27 (1 H, dd), 4,10 (1 H, dd), 3,89 (1 H, dd), 3,56 (3 H, s), 3,05 (2 H, s), 3,01 (2 H, d), 2,74 (2 H, q), 2,55 - 2,46 (1 H, m), 2,25 - 2,14 (2 H, m), 1,89 - 1,80 (2 H, m), 1,74 - 1,56 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
157	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,75 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,22 - 7,11 (3 H, m), 4,67 (2 H, s), 3,56 (3 H, s), 3,21 (2 H, s), 3,09 (3 H, s), 3,08 - 3,00 (2 H, m), 2,96 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 2,58 - 2,46 (1 H, m), 2,27 - 2,17 (2 H, m), 1,89 - 1,79 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
158	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (2 H, dd), 7,58 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,17 - 7,11 (3 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,30 (2 H, d), 3,19 - 3,11 (4 H, m), 3,07 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 2,85 - 2,71 (6 H, m), 1,36 (3 H, t)
159	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 - 7,73 (2 H, m), 7,67 - 7,53 (2 H, m), 7,26 - 7,24 (1 H, m), 7,15 (2 H, t), 4,73 - 4,65 (1 H, m), 4,49 - 4,40 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,11 (1 H, dd), 3,92 (1 H, dd), 3,64 (3 H, s), 3,13 (4 H, bs), 2,82 - 2,71 (2 H, m), 2,62 - 2,51 (1 H, m), 2,39 - 2,24 (2 H, m), 1,88 (4 H, bs), 1,38 (3 H, t)
160	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 - 7,75 (2 H, m), 7,67 - 7,57 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd), 7,15 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (2 H, m), 3,65 (3 H, s), 2,85 - 2,72 (7 H, m), 2,73 - 2,59 (1 H, m), 2,07 - 1,95 (2 H, m), 1,88 (2 H, qd), 1,38 (3 H, t)
161	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 - 7,59 (1 H, m), 7,51 - 7,44 (2 H, m), 7,40 - 7,33 (1 H, m), 7,21 (1 H, d), 7,11 (1 H, dd), 3,51 (3 H, s), 3,13 (8 H, bs), 2,75 (2 H, q), 2,22 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)
162	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (1 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,46 (1 H, dd), 7,42 - 7,33 (1 H, m), 7,19 (2 H, s), 4,68 (1 H, bs), 4,52 - 4,41 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,13 (1 H, dd), 3,91 (1 H, dd), 3,52 (3 H, s), 3,17 - 3,02 (6 H, m), 2,82 - 2,64 (6 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,37 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
163	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (2 H, dd), 7,47 (1 H, dd), 7,33 - 7,43 (1 H, m), 7,05 - 7,24 (2 H, m), 3,53 (3 H, s), 3,04 - 3,18 (6 H, m), 2,86 (3 H, d), 2,64 - 2,83 (6 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,39 (3 H, t)
164	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,05 (1 H, dd), 7,62 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,38 (1 H, m), 7,16 - 7,25 (3 H, m), 5,36 - 5,45 (0,5 H, m), 5,18 - 5,25 (0,5 H, m), 4,45 - 4,61 (1 H, m), 4,24 - 4,44 (2 H, m), 4,05 - 4,23 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,05 - 3,17 (6 H, m), 2,64 - 2,82 (6 H, m), 1,37 (3 H, t)
165	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,04 (1 H, dd), 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,37 (1 H, ddd), 7,26 - 7,16 (3 H, m), 4,58 (2 H, t), 4,36 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,16 - 3,07 (4 H, m), 2,78 (2 H, q), 2,72 - 2,63 (4 H, m), 1,38 (3 H, t)
166	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (1 H, dd), 7,57 - 7,32 (3 H, m), 7,22 - 7,09 (3 H, m), 4,77 - 4,62 (1 H, m), 4,46 (1 H, t), 4,28 (1 H, dd), 4,11 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,18 - 3,03 (6 H, m), 2,82 - 2,61 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
167	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,06 (1 H, dd), 7,62 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,34 (1 H, m), 7,25 - 7,16 (3 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,06 (2 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,18 - 3,05 (6 H, m), 2,81 - 2,67 (6 H, m), 2,29 (2 H, quin), 1,37 (3 H, t)
168	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,37 (1 H, dd), 7,24 - 7,15 (3 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 3,18 - 3,03 (7 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,81 - 2,68 (6 H, m), 1,35 (3 H, t)
169	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,03 (1 H, dd), 7,68 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,38 (1 H, dd), 7,22 - 7,17 (2 H, m), 7,11 - 7,01 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,17 - 3,07 (6 H, m), 2,85 (3 H, d), 2,79 (2 H, q), 2,76 - 2, 68 (4 H, m), 1,38 (3 H, t)
170	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,09 (1 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,34 (1 H, m), 7,23 - 7,16 (2 H, m), 4,74 - 4,65 (1 H, m), 4,51 - 4,41 (1 H, m), 4,36 - 4,23 (1 H, m), 4,19 - 4,07 (1 H, m), 3,98 - 3,83 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,10 - 2,96 (4 H, m), 2,76 (2 H, q), 2,60 - 2,44 (1 H, m), 2,27 - 2,15 (2 H, m), 1,84 (4 H, bs), 1,35 (3 H, t)
171	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,10 - 8,01 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd), 7,56 - 7,46 (2 H, m), 7,42 (1 H, dd), 7,30 (1 H, s), 3,64 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 3,10 (3 H, s), 3,09 - 2,99 (2 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 2,30 - 2,18 (2 H, m), 1,90 - 1,79 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
172	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,86 (1 H, s), 7,70 - 7,64 (2 H, m), 7,56 - 7,48 (2 H, m), 7,43 - 7,38 (1 H, m), 4,62 - 4,55 (1 H, m), 4,54 - 4,47 (1 H, m), 4,22 (1 H, dd), 4,07 (1 H, ddd), 3,78 (1 H, dd), 3,53 (3 H, s), 3,10 (2 H, s), 3,02 (2 H, bd), 2,74 (2 H, q), 2,69 - 2,58 (1 H, m), 2,28 - 2,19 (5 H, m), 1,90 - 1,79 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
173	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (1 H, dd), 7,62 - 7,55 (2 H, m), 7,52 (1 H, dd), 7,43 - 7,35 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd), 4,73 - 4,64 (1 H, m), 4,51 - 4,42 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,12 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,71 (3 H, s), 3,11 - 3,01 (4 H, m), 2,75 (2 H, q), 2,58 - 2,48 (1 H, m), 2,29 - 2,18 (2 H, m), 1,92 - 1,78 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
174	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,04 (1 H, s), 7,96 - 7,90 (2 H, m), 7,61 - 7,55 (1 H, m), 7,37 (1 H, dd), 7,28 - 7,20 (3 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,14 (2 H, s), 3,01 (3 H, s), 2,91 (6 H, bs), 2,79 (3 H, s), 2,60 - 2,54 (1 H, m), 2,12 - 2,05 (2 H, m), 1,73 - 1,62 (4 H, m)
175	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 (2 H, dd), 7,64 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,21 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 4,68 (2 H, bd), 3,96 (2 H, bd), 3,09 - 3,05 (2 H, m), 2,98 - 2,91 (1 H, m), 2,89 - 2,73 (6H, m), 2,68 - 2,61 (1 H, m), 2,28 - 2,16 (1 H, bs), 2,01 - 1,95 (2 H, m), 1,91 - 1,78 (2 H, m)
176	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,96 - 7,91 (2 H, m), 7,50 (1 H, d), 7,36 (1 H, bs)NH, 7,32 (1 H, d), 7,27 - 7,21 (3 H, m), 6,78 (1 H,bs)NH, 3,55 (3 H, s), 3,10 (2 H, s), 3,01 (3 H, s), 2,90 (2 H, d), 2,87 - 2,65 (5 H, m), 2,60 - 2,42 (3 H, m), 2,12 - 2,04 (2 H, m), 1,75 - 1,60 (4H, m)
177	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 - 7,83 (2 H, m), 7,48 (1 H, d), 7,15 - 7,04 (2 H, m), 6,86 (1 H, d), 6,73 (1 H, dd), 6,68 (1 H, s), 4,12 (2 H, t), 4,01 - 3,90 (1 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,41 (2 H, q), 2,72 (2 H, q), 1,78 (2 H, bs)NH2, 1,34 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
178	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,45 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,85 (1 H, d), 6,73 (1 H, dd), 6,67 (1 H, s), 4,76 - 4,64 (1 H, m), 4,33 - 4,21 (2 H, m), 4,03 (2 H, bt), 3,98 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,80 - 3,69 (1 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,56 - 3,45 (2 H, m), 3,20 (2 H, s), 2,71 (2 H, q), 1,32 (3 H, t)
179	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,42 (1 H, d)NH, 7,10 (2 H, t), 6,88 (1 H, d), 6,72 (1 H, dd), 6,68 (1 H, s), 4,86 (1 H, d), 4,46 (1 H, t), 4,19 (2 H, td), 3,71 (2 H, dd), 3,66 - 3,54 (5 H, m), 3,17 (2 H, s), 3,14 - 3,04 (2 H, m), 2,73 (2 H, q), 1,34 (3 H, t)
180	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,50 (1 H, d), 7,18 (1 H, s), 7,17 - 7,06 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,67 - 3,62 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,09 - 3,04 (4 H, m), 2,77 - 2,57 (8 H, m), 1,33 (3 H, t)
181	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 (2 H, dd), 7,47 (1 H, d), 7,42 - 7,29 (2 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,81 (4 H, bt), 3,61 (3 H, s), 3,12 - 2,94 (4 H, m), 2,70 (2 H, q), 1,31 (3 H, t)
182	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,94 - 7,85 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,49 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,71 - 3,64 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,22 - 3,16 (4 H, m), 2,71 (2 H, q), 1,31 (3 H, t)
183 (Gen-10-a)	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,31 - 8,28 (1 H, m), 7,88 - 7,84 (2 H, m), 7,72 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,41 - 7,35 (2 H, m), 7,02 (1 H, s), 3,98 - 3,93 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,56 - 3,52 (2 H, m), 2,72 (2 H, q), 1,32 (3H, t)
184	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,39 - 8,28 (1 H, m), 7,84 (2 H, d), 7,71 (1 H, dd), 7,57 (1 H, dd), 7,40 - 7,33 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 4,18 (2 H, q), 4,01 (2 H, s), 3,93 - 3,86 (2 H, m), 3,67 - 3,57 (5 H, m), 2,72 (2 H, q), 1,31 (3 H, t), 1,25 (3 H, t)
185	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 - 7,72 (4 H, m), 7,51 (1 H, d), 7,38 (2 H, d), 6,81 (1 H, s), 6,19 - 6,09 (1 H, m), 3,98 (2 H, bd), 3,71 - 3,56 (5 H, m), 3,56 - 3,46 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,66 - 2,57 (2 H, m)
186	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 - 7,57 (4 H, m), 7,22 - 7,14 (3 H, m), 3,97 (2 H, d), 3,72 (2 H, d), 3,56 (3 H, s), 2,85 - 2,72 (7 H, m), 2,71 - 2,60 (1 H, m), 2,06 - 1,95 (2 H, m), 1,86 (2 H, qd), 1,37 (3 H, t)
187	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,41 (1 H, d), 8,05 - 7,90 (2 H, m), 7,65 - 7,42 (2 H, m), 7,28 (1 H, dd), 7,13 (3 H, d), 6,03 (1 H, t), 4,00 - 3,87 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,47 (2 H, t), 2,82 (3 H, s), 2,73 (2 H, q), 2,64 - 2,43 (2 H, m), 1,28 (3 H, t)
188	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,18 (2 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,43 (2 H, d), 7,23 - 7,13 (2 H, m), 3,67 (3 H, s), 3,44 - 3,36 (4 H, m), 3,22 - 3,09 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 1,35 (3 H, t)
189	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 - 7,97 (2 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,34 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 6,10 (1 H, s), 3,98 (2 H, bs), 3,63 (3 H, s), 3,52 (2 H, q), 2,86 (3 H, s), 2,76 (2 H, d), 2,62 (2 H, bs), 1,35 (3 H, t)
190	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (2 H, dd), 7,67 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 6,08 (1 H, bs), 3,67 (3 H, s), 3,31 (2 H, s), 3,27 (2 H, bs), 3,08 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 2,83 - 2,49 (4 H, m), 2,54 - 2,45 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
191	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,28 - 8,20 (2 H, m), 7,61 - 7,53 (2 H, m), 7,21 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 3,67 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,03 (2 H, bd), 2,95 (3 H, s), 2,74 (2 H, q), 2,56 - 2,42 (1 H, m), 2,24 - 2,15 (2 H, m), 1,92 - 1,68 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
192	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 - 7,80 (2 H, m), 7,64 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 7,17 (1 H, s), 7,13 - 7,05 (3 H, m), 7,01 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 3,66 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,08 (4 H, d), 2,77 - 2,65 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)
193	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,99 (2 H, d), 7,73 (1 H, s), 7,66 (2 H, d), 7,59 (1 H, dd), 7,35 (1 H, dd), 6,88 (1 H, s), 6,13 - 6,08 (1 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,64 (3 H, s), 3,56 - 3,43 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,76 (2 H, q), 2,64 - 2,56 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
194	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 3,63 (3 H, s), 2,99 (2 H, s), 2,91 (2 H, d), 2,82 - 2,68 (3 H, m), 2,57 - 2,45 (1 H, m), 2,24 (2 H, bt), 1,86 (2 H, d), 1,77 - 1,66 (2 H, m), 1,35 (3 H, t), 0,85 - 0,74 (2 H, m), 0,57 - 0,48 (2 H, m)

Cpd	Dados de RMN (δ)
195	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 - 7,84 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,71 - 4,61 (1 H, m), 3,65 - 3,58 (4 H, m), 3,31 - 3,24 (1 H, t), 3,13 (1 H, bd), 3,00 (1 H, bd), 2,88 (3 H, s), 2,75 (2 H, q), 2,68 (2 H, dd), 2,55 - 2,46 (1 H, m), 2,36 - 2,18 (2 H, m), 1,86 - 1,70 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
196	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 5,23 - 5,08 (1 H, m)NH, 4,79 (1 H, quin), 3,67 (1 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,37 (1 H, t), 3,09 (1 H, bd), 2,99 (1 H, bd), 2,79 - 2,69 (3 H, m), 2,68 - 2,60 (1 H, m), 2,54 - 2,43 (1 H, m), 2,34 - 2,17 (2 H, m), 1,86 - 1,65 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
197	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 5,10 - 4,86 (1 H, m)NH, 4,79 (1 H, quin), 3,67 (1 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,37 (1 H, t), 3,09 (1 H, bs), 2,99 (1 H, bs), 2,79 - 2,60 (4 H, m), 2,55 - 2,42 (1 H, m), 2,34 - 2,17 (2 H, m), 1,86 - 1,67 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
198	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7,95 - 7,90 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,51 (1 H, d), 7,31 - 7,20 (4 H, m), 4,34 (1 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,96 - 3,88 (1 H, m), 3,54 (3 H, s), 2,96 - 2,88 (2 H, m), 2,63 - 2,38 (3 H, m), 2,38 - 2,35 (2 H, m), 2,09 - 1,93 (2 H, m), 1,72 - 1,56 (4 H, m), 1,21 (3 H, t)
199	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,28 - 8,19 (2 H, m), 7,77 - 7,68 (2 H, m), 7,46 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 6,15 - 6,08 (1 H, m), 4,01 - 3,95 (2 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,58 - 3,44 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,79 (2 H, q), 2,68 - 2,57 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
200	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 - 7,83 (2 H, m), 7,54 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 - 7,06 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,78 (2 H, t), 3,65 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,09 - 3,03 (4 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,43 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)
201	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,53 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,15 - 7,01 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 6,49 (1 H, d)NH, 4,48 (1 H, dd), 3,84 - 3,74 (2 H, m), 3,60 (5 H, bs), 3,12 - 2,96 (4 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,50 - 2,28 (3 H, m), 2,16 - 2,06 (1 H, m), 1,33 (3 H, t)
202	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,24 - 7,04 (4 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,84 (4 H, bt), 3,61 (3 H, s), 3,04 (4 H, bt), 2,73 (2 H, q), 1,33 (3 H, t), 1,07 - 0,99 (2 H, m), 0,86 - 0,77 (2 H, m)
203	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,56 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,17 - 7,03 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,52 - 4,43 (1 H, m), 3,93 - 3,70 (2 H, m), 3,66 - 3,51 (5 H, m), 3,13 - 2,97 (4 H, m), 2,74 (2 H, q), 1,40 - 1,28 (6 H, m)
204	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 - 7,81 (2 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,14 - 7,05 (3 H, m), 7,04 (1 H, bs) NH, 6,66 (1 H, s), 5,59 (1 H, bs) NH, 4,24 (2 H, t), 3,80 (2 H, t), 3,59 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 3,11 - 3,05 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
205	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,35 - 7,18 (6 H, m), 7,14 - 7,02 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,56 (1 H, d), 4,35 (1 H, dd), 3,88 - 3,69 (2 H, m), 3,67 - 3,50 (6 H, m), 3,46 - 3,29 (2 H, m), 3,10 - 2,91 (4 H, m), 2,85 - 2,60 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
206	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,33 (1 H, dd), 7,84 - 7,81 (2 H, m), 7,70 (1 H, dd), 7,58 (1 H, dd), 7,36 - 7,34 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 4,49 - 4,45 (2 H, m), 4,09 - 4,04 (2 H, m), 3,60 (3H, s), 2,72 (2 H, q), 1,32 (3 H, s)
207	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,03 (1 H, dd), 7,85 (2 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,46 (1 H, dd), 7,37 (2 H, d), 7,03 (1 H, s), 3,71 - 3,65 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,29 - 3,23 (2 H, m), 2,73 (2 H, q), 2,30 - 2,21 (2 H, m), 1,92 - 1,83 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
208	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 - 7,84 (3 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,81 - 6,75 (2 H, m), 6,64 - 6,62 (1 H, m), 6,28 - 6,18 (1 H, m), 4,16 - 4,14 (2 H, m), 3,70 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 2,72 (2 H, q), 2,64 - 2,44 (2 H, m), 1,29 (3 H, t)
209	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,95 (1 H, s), 7,91 - 7,81 (2 H, m), 7,62 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,42 - 7,33 (2 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,25 (1 H, t), 3,95 - 3,91 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,47 (2 H, td), 2,87 (3 H, s), 2,73 (2 H, q), 2,67 - 2,50 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)

Cpd	Dados de RMN (δ)
210	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,95 (1 H, s), 7,90 - 7,80 (2 H, m), 7,62 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,43 - 7,33 (2 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,28 - 6,20 (1 H, m), 4,24 - 4,15 (2 H, m), 3,80 - 3,67 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 2,73 (2 H, q), 2,69 - 2,55 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
211	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,91 (2 H, dd), 7,48 - 7,31 (3 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,77 - 3,68 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,51 - 3,40 (2 H, m), 2,87 - 2,74 (2 H, m), 2,69 (2 H, q), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 1,73 - 1,59 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
212	^{1}H RMN (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,92 - 7,84 (2 H, m), 7,50 - 7,31 (5 H, m), 7,04 (1 H, s), 3,71 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,18 - 3,05 (4 H, m), 2,76 - 2,66 (6 H, m), 2,60 (2 H, t), 1,32 (3 H, t)
213	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,87 (2 H, d), 7,57 (1 H, bd), 7,50 (1 H, d), 7,43 - 7,36 (3 H, m), 7,04 (1 H, s), 3,71 - 3,64 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,24 - 3,17 (4 H, m), 2,70 (2 H, q), 1,31 (3 H, t)
214	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 - 7,86 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd), 7,51 (1 H, d), 7,12 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,18 (1 H, bs), 4,04 (2 H, bs), 3,61 (3 H, s), 3,59 (2 H, t), 2,71 (2 H, q), 2,55 - 2,38 (2 H, m), 1,45 (9 H, t), 1,31 (3 H, t)
215	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,94 - 7,82 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,38 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 4,66 (1 H, d), 4,07 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,16 (1 H, t), 2,89 (1 H, t), 2,79 - 2,57 (3 H, m), 2,42 (2 H, q), 1,88 (2 H, t), 1,77 - 1,51 (2 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,11 (3 H, t)
216 (Gen-10-c)	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm7,90 - 7,83 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,21 - 3,14 (2 H, m), 3,82 - 3,67 (4 H, m), 2,65 - 2,55 (1 H, m), 2,88 - 2,78 (2 H, m), 2,70 - 2,51 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
217	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 - 7,80 (2 H, m), 7,80 (1 H, bs), 7,51 - 7,49 (1 H, m), 7,37 (1 H, dd), 7,33 (5 H, m), 7,12 - 7,08 (2 H, m), 6,92 (1 H, s), 3,60 (3H, s), 3,54 (2 H, s), 2,99 (2 H, d), 2,70 (2H, q), 2,65 - 2,56 (1 H, m), 2,22 - 2,06 (2 H, m), 1,87 - 1,67 (4 H, m), 1,31 (3 H, t)
218	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,89 - 7,86 (2 H, m), 7,81 (1 H, s), 7,51 (1 H, d), 7,38 (1 H, dd), 7,13 - 7,08 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,02 - 2,97 (2 H, m), 2,81 - 2,57 (4 H, m), 2,32 (2 H, t), 1,90 - 1,84 (2 H, m), 1,79 - 1,62 (2 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,11 - 1,05 (6 H, m)
219	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,95 - 7,82 (3 H, m), 7,51 (1 H, dd), 7,37 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 4,18 (2 H, bd), 3,61 (3 H, s), 2,87 - 2,76 (1 H, m), 2,75 - 2,62 (4 H, m), 1,81 (2 H, d), 1,59 (2 H, qd), 1,44 (9 H, s), 1,31 (3 H, t)
220	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,86 - 7,91 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, dd), 7,07 - 7,14 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 6,31 - 6,27 (1 H, m), 4,31 - 4,26 (2 H, m), 3,87 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 2,71 (2 H, q), 2,38 - 2,52 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
221	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 7,90 - 7,80 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, dd), 7,39 - 7,31 (2 H, m), 7,01 (1 H, s), 6,30 - 6,24 (1 H, m), 4,29 - 4,23 (2 H, m), 3,86 (2 H, t), 3,61 (3 H, s), 2,70 (2 H, q), 2,53 - 2,35 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Exemplo 3. Ensaios In vitro

3.1. Princípio

[00634] O princípio do ensaio consiste em quantificar a colina liberada com um método enzimático usando colina oxidase e peroxidase. A oxidação de colina por colina oxidase libera betaína e peróxido. O último é quantificado na presença de HRP que converte o agente de

detecção de peróxido TOOS e 4-aminoantipirina em tintura de quinoneimina. A aparência de quinoneimina é espectrofotometricamente medida a 555 nm e é proporcional à quantidade de colina liberada por ENPP2. A inibição de ENPP2 resultará em um decréscimo do sinal.

3.2. Ensaio de ENPP2 humano (hENPP2)

3.2.1.LPC como substrato

[00635] Os valores IC_{50} de composto são determinados em um ensaio bioquímico de hENPP2 (UniProtKB/SwissProt Sequence ref Q13822) usando LPC como substrato.

[00636] 5 µL de uma série de diluição de composto, partindo de 20 µM de concentração mais elevada, diluição de 1/5, são adicionados às cavidades. hENPP2 é usado em uma concentração final de 1 µg/mL ou 3 µg/mL (será aprciado pela pessoa versada que a potência lida é independente da concentração de enzima). A enzima é diluída em Tris-HCl a 50 mM pH 8,5, NaCl a 500 mM, KCl a 5 mM, $CaCl_2$ a 10 mM, BSA livre de ácido graxo a 0,1% em um volume total de 10 µL. a reação é iniciada pela adição de 10 µL de 150 µM de LPC (palmitoil 16:0) diluída no mesmo tampão como acima descrito e a mistura é incubada a 37 ℃ durante 30 minutos. A reação é termi nada e colina quantificada pela adição de 25 µL de uma mistura contendo 0,6 U/mL de colina oxidase, 0,6 U/mL de peroxidase, TOOS a 1,8 mM, aminoantipirina a 1,2 mM, EGTA a 20 mM (solução de interrupção-desenvolvedora) diluída no tampão descrito acima. A luminescência é lida no Envision após uma incubação de 30 minutos em temperatura ambiente (Excitação 555 nm, luz de excitação = 70%).

Tabela V. Ensaio de hENPP2 de LPC IC_{50} dos compostos da invenção.

* > 1000 nM

** > 500 - 1000 nM

*** > 100 - 500 nM

**** 0,01 - 100 nM

Composto	LPC - IC_{50}
2	***
4	***
5	***
12	****
22	****
23	*
24	***
25	***
26	***
27	***
28	***
29	***
30	****
31	****
32	***
33	**
34	***
35	***
36	***
37	*
38	*
39	*
40	*
41	*
42	*
43	*
44	*
45	*
46	*
47	*
48	*
49	*
50	**
51	*
52	*
53	*
54	**
55	*
56	**
57	*
58	*
59	*
60	*
61	*
62	*
63	*
64	*
65	*
66	*

67	*
68	*
69	*
70	*
71	*
72	***
73	*
74	*
75	**
76	*
77	*
78	*
79	*
80	**
81	*
82	*
83	*
84	*
85	*
86	*
87	***
88	***
89	***
90	**
91	**
92	*
93	***
94	**
95	*
96	***
97	***
98	**
99	*
100	*
101	*
102	*
103	***
104	*
105	***
106	*
107	**
108	*
109	***
110	***
111	***
112	***
113	***
114	***
115	****
116	***
117	***

118	***
119	**
121	**
122	**
123	*
124	*
125	*
126	***
127	**
128	***
129	***
130	***
131	***
132	*
133	***
134	**
135	*
136	***
137	*
138	****
139	****
140	****
141	****
142	****
143	****
144	****
145	****
146	**
147	***
148	*
149	***
150	**
151	**
152	**
153	**
154	***
155	**
156	**
157	*
158	***
159	****
160	***
161	*
162	***
163	**
164	****
165	***
166	****
167	****
168	****

169	****
170	****
171	****
172	***
173	****
174	****
175	**
176	*
177	**
178	***
179	*
180	*
182	*
183	*
184	*
185	*
186	*
187	*
188	*
189	*
190	*
191	*
192	**
193	*
194	*
195	*
196	*
197	*
198	*
199	*
200	*
201	*
202	*
203	*
204	*
205	**
206	*
207	*
208	*
209	*
210	*
211	*
212	*
213	*
214	*
215	***
216	*
217	*
218	*
219	*

220	*
221	*
222	**
223	***
224	*
225	*
226	*
227	*
228	*
229	*
233	not active
239	*

3.2.2.FS-3 como substrato

[00637] Os valores IC_{50} de compostos são determinados em a ensaio bioquímico de hENPP2 fluorescente (UniProtKB/SwissProt Sequence ref Q13822) usando o substrato de autotaxina fluorogênico FS-3 como substrato. FS-3 é um análogo duplamente rotulado de LPC em que o fluoroféro é extinguido através de transferência de energia intramolecular. Sem hENPP2, a emissão da sonda é extinguida. Se o substrato for hidrolisado por hENPP2, a emissão da sonda não será extinguida ainda resultando em um aumento de fluorescência. A inibição de hENPP2 por compostos resultará em um decréscimo do sinal.

10 µL de uma série de diluição de composto, partindo de 20 µM de concentração mais elevada, diluição de 1/5, são adicionados às cavidades. hENPP2 é usado em uma concentração final de 0,4 µg/mL ou 0,64 µg/mL (será aprciado pela pessoa versada que a potência lida é independente da concentração de enzima). A enzima é diluída em Tris-HCl a 50 mM pH 8,0, NaCl a 250 mM, KCl a 5 mM, $MgCl_2$ a 1 mM, $CaCl_2$ a 1 mM, BSA livre de ácido graxo a 0,1% em um volume total de 20 µL. A mistura de enzima é adicionada aos compostos e a mistura resultante é incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente sob agitação. A reação é iniciada pela adição de 20 µL de 0,75 µM de FS-3 diluída no mesmo tampão como acima descrito e a mistura é incubada a 30℃ durante 30 minutos. A fluorescência é lida no Envision

(Excitação 485 nm, emissão 520 nM).

Tabela VI. Ensaio de hENPP2 de FS3 IC_{50} dos compostos da invenção.

* > 1000 nM

** > 500 - 1000 nM

*** > 100 - 500 nM

**** 0,01 - 100 nM

Composto #	FS3 - IC_{50}
2	****
4	****
5	****
12	****
22	****
23	****
24	****
25	****
27	****
35	****
36	****
38	****
39	****
40	****
41	****
42	****
43	****
46	****
47	****
49	****
50	****
51	****
52	****
53	****
54	****
55	****
56	****
57	****
58	****
59	****
60	****
61	****
62	****
63	****
64	****
65	****
66	****
67	****
68	****

69	****
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	****
80	****
81	****
82	****
86	****
87	****
88	****
89	****
90	****
91	****
92	****
93	****
94	****
95	****
96	****
98	****
99	****
100	****
101	****
103	****
105	****
106	****
108	****
109	****
110	****
111	****
112	****
113	****
114	****
115	****
116	****
118	****
124	****
125	****
126	****
128	****
133	****
134	****
135	****
136	****
137	****
138	****
141	****

143	****
145	****
147	****
155	****
156	****
157	****
158	****
159	****
160	****
162	****
166	****
167	****
168	****
170	****
171	****
172	****
173	****
174	****
179	****
180	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
191	****
192	****
194	****
199	***
200	****
201	****
203	****
204	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****

220	****
221	****
224	****
225	****
226	****
227	****
229	***
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	***
237	****
238	***
239	****
Gen-10-e	****

3.3. ENPP2 de camundongo (mENPP2)

3.3.1. LPC como substrato

[00638] Os valores IC_{50} de composto são determinados em um ensaio bioquímico de mENPP2 (UniProtKB/SwissProt Sequence ref **Q9R1E6**) usando LPC como substrato.

[00639] Cinco µL de uma série de diluição de composto, partindo de 20 µM de concentração mais elevada, diluição de 1/5, são adicionados às cavidades. mENPP2 é usado em uma concentração final de 1 µg/mL. A enzima é diluída em Tris-HCl a 50 mM pH 8,5, NaCl a 500 mM, KCl a 5 mM, $CaCl_2$ a 10 mM, BSA livre de ácido graxo a 0,1% em um volume total de 10 µL. a reação é iniciada pela adição de 10 µL de 150 µM LPC (palmitoil 16:0) diluída no mesmo tampão como acima descrito e a mistura é incubada a 37 ℃ durante 30 minutos. A reação é terminada e colina quantificada pela adição de 25 µL de uma mistura contendo 0,6 U/mL de colina oxidase, 0,6 U/mL de peroxidase, TOOS a 1,8 mM, amino-antipirina a 1,2 mM, EGTA a 20 mM (solução de interrupção-desenvolvedora) diluída no tampão descrito acima. A luminescência é lida no Envision após uma incubação de 30 minutos em temperatura ambiente (Excitação 555 nm, luz de excitação = 70%).

3.3.2.FS-3 como substrato

[00640] Valores IC_{50} de composto são determinados em um ensaio bioquímico de mENPP2 fluorescente (UniProtKB/SwissProt Sequence ref **Q9R1E6**) usando o substrato de autotaxina fluorogênica FS-3 como substrato. FS-3 é um análogo duplamente rotulado de LPC em que o fluoroföro é extinguido através de transferência de energia intramolecular. Sem mENPP2, a emissão da sonda é extinguida. Se o substrato é hidrolisado por mENPP2, a emissão da sonda não é extinguinda, ainda resultando em um aumento da fluorescência. A inibição de mENPP2 por compostos resultará em um decréscimo do sinal.

[00641] 10 µL de uma série de diluição de composto, partindo de 20 µM concentração mais elevada, diluição de 1/5, são adicionados às cavidades. mENPP2 é usado em uma concentração final de 0,4 µg/mL. A enzima é diluída em Tris-HCl a 50 mM pH 8,0, NaCl a 250 mM, KCl a 5 mM, $MgCl_2$ a 1 mM, $CaCl_2$ a 1 mM, BSA livre de ácido graxo a 0,1% em um volume total de 20 µL. A mistura de enzima é adicionada aos compostos e a mistura resultante é incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente sob agitação. A reação é iniciada pela adição de 20 µL de 0,75 µM FS-3 diluída no mesmo tampão como acima descrito e a mistura é incubada a 30 ℃ durante 30 minutos. A fluorescência é lida no Envision (Excitação 485 nm, emission 520 nM).

Exemplo 4. Ensaio de Sangue Total

4.1.Ensaio de LPA Humano

[00642] Sangue é coletado de voluntários saudáveis que forneceram consentimento informado, em tubos de heparina de sódio por venipunção, em seguida gentilmente invertidos diversas vezes para impedir a coagulação. Os tubos são centrifugados a 3000 rpm durante 15 minutos a 4℃ em seguida o plasma é armazenado a -8 0℃. Os compostos são diluídos em DMSO de maneira dependente de concentra-

ção em seguida 0,5 µL são aplicados em placa de 96 cavidades colocada em gelo. O plasma é desconegelado em gelo em seguida 49,5 µL de plasma são adicionados na cavidade contendo 0,5 µL de composto (1% de DMSO final). As placas são revestida com uma cobertura em polipropileno e incubada a +37℃, 5% de CO_2, durante 2 horas sob suave agitação (exceto os controles que são armazenados a -20℃).

[00643] No final da incubação, os controles são descongelados em gelo e transferidos nas placas incubadas durante a análise de LC-MS/MS com um método validado por não GLP. Para a análise, proteínas de plasma de 10 µL de placas incubadas são precipitadas com um excesso de metanol contendo o padrão interno, LPA 17:0. Após centrifugação, o sobrenadante correspondente é injetado em uma coluna C18. Os analisados são eluídos da coluna sob condições isocráticas. Um espectrômetro de massa API5500 QTRAP (ABSciex™) é usado para a detecção de LPA 18:2. Nenhum curva de calibre é preparada quanto ao LPA 18:2, entretanto, quantidades relativas são avaliadas com base na área de pico.

Tabela Vll. Ensaio de sangue total humano IC_{50} dos compostos da invenção.

* > 1000 nM

** > 500 - 1000 nM

*** > 100 - 500 nM

**** 0,01 - 100 nM

Composto #	**IC_{50}**
2	***
12	***
13	***
80	*
110	*

4.2.Ensaio de LPA de Rato ou Camundongo

[00644] Sangue total é coletado de ratos ou camundongos por exsanguinações em tubo de heparina de sódio, em seguida após centrifugação a 3000 rpm durante 15 minutos a 4℃, plasma é armazenado a -80℃. Os compostos são diluídos em DMSO de manei ra dependente de concentração em seguida 0,5 µL são aplicados em placa de 96 cavidades em gelo. O plasma é descongelado em gelo, em seguida 49,5 µL de plasma são adicionados na cavidade contendo 0,5 µL de composto (1% de DMSO final). As placas são revestidas com uma cobertura em polipropileno e incubadas a +37℃, 5% CO_2, durante 2 horas sob suave agitação (exceto os controles que são amazenados a -20℃).

[00645] No final da incubação, os controles são descongelados em gelo e transferidos nas placas incubadas durante a análise de LC-MS/MS com um método validado por não GLP. Para a análise, proteínas de plasma de 10 µL de placas incubadas são precipitadas com um excesso de metanol contendo o padrão interno, LPA 17:0. Após centrifugação, o sobrenadante correspondente é injetado em uma coluna C18. Os analisados são eluídos da coluna sob condições isocráticas. Um espectrômetro de massa API5500 QTRAP (ABSciex™) é usado para a detecção de LPA 18:2. Nenhum curva de calibre é preparada quanto ao LPA 18:2, entretanto quantidades relativas são avaliadas com base na área de pico.

Tabela VIII. Ensaio de sangue total de rato IC_{50} dos compostos da invenção.

* > 1000 nM

** > 500 - 1000 nM

*** > 100 - 500 nM

**** 0,01 - 100 nM

Composto #	IC_{50}
2	**
3	***
4	***

Composto #	IC_{50}
5	**
6	***
10	***
12	****
13	****
14	****
15	**
16	**
18	****
19	*
26	*
40	**
46	*
48	*
53	*
54	*
56	*
58	*
66	*
72	*
75	*
80	**
87	***
88	***
91	*
94	**
95	***
96	****
98	***
110	*
111	**
112	***
113	***
114	**
115	****
136	****
138	****
140	****
141	****
142	****
143	****
144	****
145	****
147	***
149	*
154	**

Composto #	IC_{50}
155	***
156	*
159	***
160	****
162	***
166	**
167	***
170	***
171	***
173	***
174	****
175	***
180	*
182	*
187	***
188	*
192	*
203	*
206	*
212	*
213	*
226	*

Exemplo 5. *Modelos in vivo*

5.1.Modelo de Fumaça de tabaco (TS)

5.1.1.Avaliação de Recrutamento de Células Inflamatórias dos Pulmões

5.1.1.1.Revisão

[00646] O objetivo deste experimento é avaliar a eficácia e potência de um composto teste administrado p.o., uma vez ou duas vezes diariamente nos dias 6 a 11, *vs* compostos de referência, em inflamação pulmonar induzida por 11 dias de exposição a TS em camundongos C57BL/6J fêmeas, avaliando o efeito de um composto teste sobre o recrutamento induzido por fumaça de tabaco de células inflamatórias aos pulmões.

5.1.1.2.Protocolo

[00647] Os compostos teste são formulados em PEG200 / 0,5% metilcelulose (25/75, volume/volume) e são forneciso em um volume

de dose de 10 mL/kg. Roflumilaste e Dexametasona são incluídos como controle positivo e negativo, respectivamente. Cada grupo de tratamento consiste em 10 camundongos.

[00648] Um primeiro grupo de camundongos é submetido à exposição a TS diária durante 5 dias consecutivos e sacrificados no dia 6, 24 horas após a exposição à TS final.

[00649] Um segundo grupo é exposto ao ar durante 5 dias consecutivos (exposição simulada) e sacrificado no dia 6, 24 horas após a exposição ao ar final.

[00650] O composto e grupos tratados de referência são submetidos à exposição à TS diária durante 11 dias consecutivos e sacrificados no dia 12, 24 horas após a exposição à TS final. Os camundongos são dosados p.o. nos dias 6 a 11, duas vezes diariamente, 1 hora antes de e 6 horas após cada exposição à TS, ou com o veículo, ou o composto teste a 3, 5, 10 ou 30 mg/kg. Outro grupo é dosado p.o. nos dias 6 a 11, uma vez diariamente, 1 hora antes de cada exposição à TS, ou com o veículo, ou o composto teste a 10 mg/kg.

[00651] Um grupo adicional é dosado p.o., uma vez diariamente, nos dias 6 a 11, com roflumilaste a 5 mg/kg, 1 hora antes de cada exposição à TS. Dexametasona é dosada p.o., duas vezes diariamente, nos dias 6 a 11, a 0,3 mg/kg, 1 hora antes de e 6 horas após cada exposição à TS.

[00652] Para cada camundongo, um BAL é realizado usando 0,4 mL de PBS. O fluido de lavagem é centrifugado, o sobrenadante removido e a pélete celular resultante ressuspensa quanto às contas de célula total e preparação de lâmina de citospina. As células restantes são repeletizadas e congeladas. Os sobrenadantes são armazenados a -40℃ durante possível análise futura.

[00653] Os pulmões são dissecados e os lóbulos esquerdo são removidos, congelados imediatamente e armazenados a -80℃. Os

lóbulos direitos são inflados com 10% de formalina tamponada por fosfato (PBF) para uma pressão de 18 cm PBF durante 20 minutos e em seguida imersos em PBF. Depois de 24 horas, as amostras de lóbulo direito são transferidas para 70% de etanol e armazenadas em temperatura ambiente. Os dados de célula são apresentados como pontos de dados individuais para cada animal e o valor médio calculado para cada grupo.

[00654] Os dados são submetidos a um teste ‘t’ de Student. Os dados de outros grupos são inicalmente submetidos a uma análise unidirectional de teste de variância (ANOVA), seguida por uma correção Bonferroni quanto às múltiplas comparações a fim de testar as diferenças entre os grupos de tratamento. Um valor ‘p’ de <0,05 é considerado ser estatisticamente significante.

[00655] A porcentagem de inibições para os dados celulares é calculada usando a fórmula abaixo:

$$\% \text{ inibição} = 1 - \left[\frac{\text{Resultado de grupo de tratamento – resultado de grupo simulado}}{\text{Resultado de grupo veículo TS – resultado de grupo simulado}} \right]$$

5.1.1.3.Resultados

[00656] Por exemplo, quando testados neste protocol, o composto 2 e 12 significantemente inibiram o número de células recuperadas no BALF, em particular células macrófagos, células epiteliais, e neutrófilos a 10 mg/kg duas vezes diariamente p.o. (Composto 2 & 12) e 3 mg/kg duas vezes diariamente p.o. (Composto 2).

5.1.2.Avaliação de potência e eficácia de composto

5.1.2.1.Revisão

[00657] Um Segundo experimento de fumaça de tabaco (TS) é realizado, direcionado na avaliação da eficácia e potência de um composto teste administrado p.o., duas vezes diariamente nos dias 6 a 11, vs um composto de referência, sob inflamação pulmonar induzida por 11

dias de exposição à TS, registrando os efeitos sobre a expressão de gene nos pulmões. Este segundo experimento consistia de 4 grupos de camundongos.

5.1.2.2.Protocolos

[00658] Três grupos de camundongos são submetidos à exposição à TS diária durante 11 dias consecutivos e sacrificados no dia 12, 24 horas após a exposição à TS final. Dois grupos são dosados, p.o., nos dias 6 a 11, duas vezes diariamente (b.i.d.), 1 hora antes de e 6 horas após cada exposição à TS, ou com o veículo ou o composto teste a 10 mg/kg. O terceiro grupo é dosado p.o., nos dias 6 a 11, uma vez diariamente (q.d.) com Roflumilaste a 5 mg/kg, 1 hora antes de cada exposição à TS. Este grupo recebe o veículo 6 horas após cada exposição à TS. Um outro grupo é exposto ao ar durante 11 dias consecutivos e recebe o veículo 1 hora antes de e 6 horas após exposição nos dias 6 a 11. Este grupo é também sacrificado no dia 12, 24 horas após a exposição final.

[00659] Todos os grupos recebem uma dose finaldo tratamento relevante, 2 horas antes de sacrifica no dia 12. Um grupo final é exposto ao ar durante 11 dias consecutivos e receberam o veículo 1 hora antes de e 6 horas aopos a exposição nos dias 6 a 11. Este grupo é também sacrificado no dia 12, 24 horas após a exposição final. Os camundongos receberam um volume de dose de 10 mL/kg. Cada grupo consiste em 10 indivíduos.

[00660] Os camundongos são eutanizados, por overdose anestésica de barbiturato intra-peritoneal, no dia 12, 24 horas após a exposição ao ar ou TS final. Todos os camundongos receberam uma dose final do tratamento relevante, 2 horas antes de sacrificar. Os pulmões são dissecados e colocados em tubos de 15 mL livres de RNAse contendo ~5 ml de solução *RNAlater*, garantindo que o tecido seja completamente submergido. Os pulmões são armazenados durante a noite

a 4℃. Seguindo a incubação durante a noite, os pul mões são removidos de *RNAlater*, os lóbulos direito e esquerdo são separados, colocados em tubos individuais e armazenados a -80℃.

[00661] As extrações de RNA são realizadas quanto a 5 camundongos por grupo usando *Qiagen RNeasy Mini Kit* de acordo com as especificações do fabricante (protocolo de tecido animal). O RNA total é em seguida eluído em água livre de RNase (30 µl para quatro amostras de referência e 50 µl para as vinte e quatro amostras teste). A qualidade das amostras é avaliada por medição da sua concentração em RNA usando um espectrofotômetro NanoDrop ND-1000 e pela medição da integridade de RNA usando um 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies).

[00662] As preparações de RNA são de boa qualidade (o valor de RIN se situa entre 7,6 e 9,2) e submetidas à PCR de tempo real quantitativa (QrtPCR), que envolvia uma primeira etapa de síntese de cDNA. Para esta finalidade, 300 ng de RNA total são transcritos reversos usando o *Kit* de síntese de cDNA de capacidade elevada (Applied Biosystems™) com hexâmetros randômicos. Reações de PCR quantitativas são realizadas usando Quanti-Fast SYBR® Green PCR Master Mix (Qiagen™) e pares de iniciadores específicos de gene para β-actina (Eurogentech™) e ensaios de iniciadores QuantiTect para todos os outros genes testados (Qiagen™). Para os genes de interesse, os seguintes iniciadores Quantitect são usados: CCL2 (QT00167832); CDK1 (QT00167734); SAA3 QT00249823), TIMP1(QT00996282); Slc26a4 (QT00131908); LCN2 (QT00113407); CXCL5 (QT01658146), MMP12 (QT00098945); PLA1a (QT00161448); TNFsF11 (QT00147385). As reações são realizadas com uma etapa de desnaturação a 95 ℃ durante 5 minutos, seguido por 40 cic los (95 ℃ durante 10 segundos, 60 ℃ durante 1 minutos em um sistema de PCR de tempo real ViiATM7 (Applied Biosystems™).

[00663] Os dados de PCR de tempo real para cada gene alvo são expressos como quantificação relativa de $2^{-\Delta\Delta Ct}$ *versus* β-actina. Para análise estatística, uma análise bidirectional de variância (ANOVA) seguida por um teste *post-hoc* de Dunnett versus o grupo veículo TS é realizada.

[00664] A relevância de CCL2, CDK1, SAA3, TIMP1, Slc26a4, LCN2, CXCL5, MMP12, PLA1a, e TNFsF11 com respeito à COPD é bem estabelecida através dos dados literários com base no espécime de paciente. A referência com respeito ao papel relevante quanto a cada gene é fornecida na tabela IX abaixo.

5.1.2.3.Resultados

[00665] O aumento nos níveis de expressão relativos causado por tratamento com fumaça de tabaco é indicado na coluna 'Mudança dobrada TS + veículo'. O aumento pronunciado na expressão deste grupo de gene relevante sob tratamento com fumaça de tabaco também valida a relevância do modelo aplicado. O tratamento de camundongos com 10 mg/kg de oferta de composto 2 forte e significamente reduz o aumento causado pelo tratamento com a fumaça de tabaco. A significância estatística do tratamento com composto é indicada na tabela VI (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs TS/veículo). Roflumilaste, um tratamento aprovado quanto à COPD, é considerado junto com o controle positivo no experimento.

[00666] A inibição de ENPP2 no parâmetro terapêutico fortemente suprime o aumento na expressão de gentes relevantes à doença em pulmões de camundongos tratados com fumaça de tabaco, fornecendo um forte suporte quanto ao papel chave de ENPP2 na patogênese de COPD.

Tabela IX. Níveis de expressão relativos induzidos por TS em genes selecionados

Nome do gene	Mudança dobrada TS + veículo	Mudança dobrada TS + Composto 2	Literature de referência
CCL2	7,23	3,96 *	(Llinàs, et al., 2011)
SAA3	105,98	6,87 ***	(Bozinovski, et al., 2008)
TIMP1	4,76	1,34 ***	(Tilley, et al., 2011)
SLC26A4	4,27	2,17 ***	(Nakao, et al., 2008)
LCN2	7,76	2,54 ***	(Eagan, et al., 2010)
MMP12	14,40	4,99 **	(Demedts, et al., 2006)

Modelo de CIA

Materiais

[00667] Adjuvante de Freund completo (CFA) e adjuvante de Freund incompleto (IFA) são adquiridos de Difco. Colágeno bovino tipo II (CII), lipopolissacarídeo (LPS), e Enbrel são obtidos de Chondrex (Isle d'Abeau, França); Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, França), Whyett (seringa injetável de 25 mg, França) Acros Organics (Palo Alto, CA), respectivamente. Todos os outros reagentes usados são e grau de reagente e todos os solventes são de grau analítico.

5.2.2. Animais

[00668] Ratos Dark Agouti (machos, 7 a 8 semanas de idade) são obtidos de Harlan Laboratories (Maison-Alfort, França). Os atos são mantidos em um ciclo de 12 horas luz/escuro (07:00 - 19:00). A temperatura é mantida a 22℃, e comida e água são fornec idos à vontade.

5.2.3. Artrite Induzida por Colágeno (CIA)

[00669] Um dia antes do experimento, solução de CII (2 mg/mL) é preparada com ácido acético a 0,05 M e armazenada a 4ºC. Exatamente antes da imunização, volumes iguais de adjuvante (IFA) e CII são misturados por um homogeneizador em uma garrafa de vidro préresfriada em um banho de água gelada. Extra adjuvante e homogeneização prolongada podem ser requeridos se uma emulsão não for formada. 0,2 mL da emulsão é injetado na base da cauda de cada rato no dia 1, uma segunda injeção intradérmica de reforço (solução de CII a 2 mg/mL em CFA 0,1 mL de salina) é realizada no dia 9. Este méto-

do de imunização é modificado de métodos publicados (Sims, et al., 2004) (Jou, et al., 2005).

5.2.4. Projeto de estudo

[00670] Os efeitos trapêuticos dos compostos são testados no modelo de CIA de rato. Os ratos são randomicamente divididos em grupos iguais e cada grupo contém 10 ratos. Todos os ratos são imunizados no dia 1 e reforçados no dia 9. A dosagem terapêutica durou do dia 16 ao dia 30. O grupo controle negativo é tratado com veículo e o grupo controle positivo com Enbrel (10 mg/kg, 3x/semana, s.c.). Um composto de interesse é tipicamente testado em 4 doses, por exemplo, 0.3, 1, 3, e 10 mg/kg, p.o.

5.2.5. Avaliação clínica de artrite

[00671] Artrite é classificada de acordo com o método descrito na literatura ((Khachigian, 2006) (Lin, et al., 2007), (Nishida, et al., 2004)). A inchação de cada uma das quarto patas do rato é classificada com o score artrítico como segue: 0- nenhum sintoma; 1-brando, porém vermelhidão definido e inchação de um tipo de articulação tal como tornozelo ou quadril, ou vermelhidão aparente e inchação limitada aos dígitos individuais, independente do número de dígitos afetados; 2- vermelhidão moderada e inchação de dois ou mais tipos de articulações; 3- vermelhidão e inchação severa da pata completa incluindo os dígitos; 4- membro maximamente inflamado com o envolvimento de múltiplas articulações (escore de artrite clínica cumulativo máximo 16 por animal) (Nishida, et al., 2004).

[00672] Para permitir a meta-análise de múltiplos estudos, os valores de escore clínicos são normalizados como segue:

[00673] *AUC de escore clínico (escore de AUC)*: A área sob a curva (AUC) do dia 1 ao dia 14 é calculada para cada rato individual. A AUC de cada animal é dividida pela AUC média para o veículo no estudo do qual os dados sobre aquele animal são obtidos e multiplicados por 100

(isto é, a AUC é expressa como uma porcentagem da AUC do veículo média por estudo).

[00674] *Aumento de escore clínico do dia 1 ao dia 14 (escore de ponto final)*:A diferença de escore clínico para cada animal é dividido pela diferença de escore clínico média obtida para o veículo no estudo do qual os dados sobre aquele animal são obtidos e multiplicados 100 (isto é, a diferença é expressa como a porcentagem da diferença de escore clínico média para o veículo por estudo).

5.2.6. Mudança no peso corporal (%) após início de artrite

[00675] Clinicamente, a perda de peso corporal está associada com artrite (Shelton, Zeller, Ho, Pons, & Rosenthal, 2005); (Rall & Roubenoff, 2004); (Walsmith, Abad, Kehayias, & Roubenoff, 2004)). Portanto, as mudanças no peso corporal após o início da artrite podem ser usadas como uma finalidade não específica para avaliar o efeito de terapêuticos no modelo de rato. A mudança no peso corporal (%) após o início da artrite é calculada como segue:

Mice: $\frac{Body\ Weight\ (week\ 6) - Body\ Weight\ (Week\ 5)}{Body\ Weight\ (Week\ 5)} * 100\%$

Camundongos: $\frac{Peso\ corporal\ (semana\ 4) - peso\ corporal\ (semana\ 3)}{peso\ corporal\ (semana\ 3)} * 100\%$

5.2.7. Radiologia

[00676] Fotos de raio X são tiradas das patas traseiras de cada animal individual. Um número de identidade cega randômica é designado para cada uma das fotos, e a gravidade da erosão óssea é classificada por dois classificadores independentes com o Sistema de escore de Larsen radiológico como segue: 0- normal com contornos ósseos intactos e espaço articular normal; 1- leve anormalidade com qualquer um dos dois óssos metatarsais exteriores mostrando leve erosão óssea; 2- anormalidade precocemente definida com quaisquer três a cinco ossos metatarsais exteriores mostrando erosão óssea; 3-

anormalidade destrutiva média com todos os ossos metatarsais exteriores bem como quaisquer um ou dois ossos metatarsais interiores mostrando erosões ósseas definidas; 4- anormalidade destrutiva severa com todos os ossos metatarsais mostrando erosão óssea definida e pelo menos uma das articulações metatarsais interiores completamente corroída deixando alguns contornos de articulações ósseas parcialmente preservados; 5- anormaçlidade de mutilação sem contornos ósseoas. Este sistema de classificação é uma modificação dos protocolos de literatura (Salvemini, et al., 2001) (Bush, Farmer, Walker, & Kirkham, 2002) (Sims, et al., 2004) (Jou, et al., 2005).

5.2.8. Histologia

[00677] Após análises radiológicas, as patas traseiras dos camundongos são fixadas em formalina tamponada por fosfato a 10% (pH 7,4), descalcificadas com descalcificante ósseo rápido para histologia fina (Laboratories Eurobio) e embebidas em parafina. Para garantir avaliação extensiva das articulações artríticas, pelo menos quatro seções seriais (5 µm de espessura) são cortadas e cada série de seções são de 100 µm entre elas. As seções são manchadas com hematoxilina e eosina (H&E). Exames histológicos quanto à inflamação sinovial e óssea e lesão de cartilagem são realizados duplo cego. Em cada pata, quarto parâmetros são avaliados usando uma escala de quatro pontos. Os parâmetros são infiltração celular, gravidade do pano, erosão de cartilagem e erosão óssea. A classifcação é realizada de acordo como segue: 1-normal, 2-branda, 3-moderada, 4-acentuada. Estes quatro escores são somados entre si e representados como um escore adicional, nomeado o ‘escore total de RA’.

5.2.9. Análise de tomografia Micro-computada (µCT) de calcâneo (osso do calcanhar)

[00678] A degradação óssea observada em RA ocorre especialmente no osso cortical e pod ser revelada por análise de µCT ((Sims,

et al., 2004); (Oste, Salmon, & Dixon, 2007). Após varredura e reconstrução de volume 3D do osso calcâneo, a degradação óssea é medida como o número de discretos objetos presentes por lâmina, isolados *in silico* perpendiculares ao eixo longitudinal do osso. Quanto mais o osso degradado, mais objetos discretos são medidos. 1000 pedaços, uniformemente distribuídos ao longo do calcâneo (espaçados em cerca de 10,8 µm), são analisados.

5.2.10. PK em Estado Estável

[00679] No dia 7 ou depois, amostras de sangue são coletadas no sino retro-orbital com heparina de lítio como anti-coagulante nos seguintes pontos de tempo: pré-dose, 1, 3 e 6 horas. As amostras de sangue total são centrifugadas e as amostras plasmáticas resultantes são armazenadas em análise suspensa a -20℃. As con centrações plasmáticas de cada composto teste são determinadas por um método de LC-MS/MS em que o espectrômetro de massa é operado em modo de eletrovaporização positivo. Os parâmetros farmacêuticos são calculados usando Winnonlin® (Pharsight®, Estados Unidos) e é assumido que os níveis de plasma de pré-dose são iguais aos níveis de plasma de 24 horas.

5.3. Ensaio de Fibrose pulmonar idiopática

5.3.1. Revisão

[00680] O modelo de fibrose induzida por bleomicida de camundongo imita as características principais da fibrose pulmonar humana e é usado para testar as novas terapias potenciais quanto à fibrose pulmonar (Walters & Kleeberger, 2008).

5.3.2. Protocolo

[00681] *A eficácia in vivo* de um composto da invenção é avaliada em um modelo de fibrose pulmonar induzido por bleomicina preventive de camundongos de 10 dias por rotina oral. Camundongos (20 a 25 g fêmeas C57BL/6; n=10-15 por grupo) são tratados com sulfato de ble-

omicina (1,5 U/kg) por meio de instilação intratraqueal no dia 0 sob anestesia com isoflurano, e em seguida tratados com os compostos de acordo com o protocolo de estudo do dia 1 ao dia 10. Os camundongos são mantidos em um ciclo luz/escuro de 12 horas (07:00 - 19:00). A temperatura é mantida a 22℃, e comida e água são fornecidos à vontade. No sacrifício, o fluido de lavagem bronco alveolar (BALF; 2 × 0,75 mL PBS) é coletado dos pulmões. Este material é usado para determinar:

[00682] a quantidade de células inflamatórias infiltradas:

Todas as células BALF (por exemplo macrófago, eosinófilos, neutrófilos e células epiteliais) são peletizadas, ressuspensas em PBS e contadas

[00683] a quantidade total de proteínas usando uma dosagem Bradford:

[00684] Esta leitura reflete a ocorrência de derrame vascular, induzindo à formação de um exsudado nos pulmões

[00685] a quantidade de colágeno usando uma dosagem de Sircol™ (disponível de Biocolor Ltd., 8 Meadowbank Road, Carrickfergus, BT38 8YF, County Antrim, Reino Unido)

[00686] Esta leitura reflete o nível de degradação de matriz extracelular e ocorrência de remodelagem tecidual nos pulmões.

[00687] Um pulmão de cada camundongo é também coletado e preparado para análise histológica usando formalina tamponada neutra a 10%.

5.4. Modelo de Choque Séptico

[00688] Injeção de lipopolissacarídeo (LPS) induz a uma rápida liberação de fator de necrose de tumor solúvel (TNF-alfa) na periferia. Este modelo é usado para analisar possíveis bloqueadores de liberação de TNF *in vivo*.

[00689] Seis camundongos fêmeas BALB/cJ (20 g) por grupo são tratados na dosagem pretendida uma vez, po. Trinta minutos depois, LPS (15 µg/kg; *E. Coli* sorotipo 0111:B4) é injetado ip. Noventa minutos depois, os camundongos são eutanizados e o sangue é coletado. Os níveis de TNF circulante são determinados usando *kits* ELISA comercialmente disponíveis. Dexametasona (5 µg/kg) é usada como um composto anti-inflamatório de referência.

5.5. Modelo de MAB

[00690] O modelo de MAB permite uma rápida avaliação da modulação de uma respostainflamatória semelhante a RApor terapêuticos (Khachigian, 2006). Camundongos DBA/J são injetados i.v. com um coquetel de mAbs direcionado contra colágeno II. Um dia depois, o tratamento com o composto é iniciado. Três dias depois, os camundongos receberam uma injeção de LPS i.p. (50 µg/camundongo), resultando em um rápido início de inflamação. O tratamento com o composto é continuado até 10 dias após a injeção de mAb. A inflamação é lida avaliando-se a inchação da pata e registrando os escores clínicos de cada pata. O escore de artrite clínico cumulativo de quarto membros é apresentado para mostrar a gravidade da inflamação. Um sistema de classificação é aplicado a cada membro usando uma escala de 0 a 4, com 4 sendo a inflamação mais severa.

Livre de sintoma

[00691] Branda, porém vermelhidão e inchação de um tipo de articulação tal como o quadril ou disco, ou vermelhidão aparente e inchação limitada aos dígitos individuais, independente do número de dígitos afetados

[00692] Vermelhidão moderada e inchação de dois ou mais tipos de articulações

[00693] Vermelhidão severa e inchação da pata inteira incluindo os dígitos

[00694] Membro maximamente inflamado com o envolvimento de múltiplas articulações

5.6. Modelo de IBD de camundongo

[00695] O modelo de doença inflamatória do intestino (IBD) induzida por sulfato de sódio de dextran (DSS) crônica de camundongo é um modelo de doença bem validado quanto à doença inflamatória do intestino (Sina, et al., 2009) (Wirtz, Neufert, Weigmann, & Neurath, 2007).

[00696] Para induzir uma colite crônica, camundongos BALB/c fêmeas são alimentados com 4% de DSS dissolvidos em água potável durante 4 dias, seguido por 3 dias de água potável regular. Este ciclo é repetido três vezes. Este protocolo induz a uma forte colite ao mesmo tempo em que evitando taxas de mortalidade elevadas. Os animais são divididos em diversos grupos:

[00697] intactos (água; veículo sozinho, n=10),

[00698] adoecidos (DSS; veículo sozinho, n=10),

[00699] sulfazalazina usada como referência (DSS; 20 mg/kg/dia de sulfazalazina, p.o., n=10) e

[00700] o composto testado (DSS; 1, 3, 10 e 30 mg/kg/dia de composto teste, p.o., n=10/dose).

[00701] Os parâmetros clínicos são medidos diariamente. O índice de atividade de doença (DAI) é uma combinação dos escores individuais quanto à perda óssea, consistência da base e sangramento retal. Na necropsia, os cólons completos são removidos e lavados com PBS estéril. Segmentos do colon distal são dissecados para análise histológica, medição de expressão de gene e nível de proteína.

5.7. Modelo de Asma de Camundongo

[00702] *Modelos in vitro* e *in vivo* para validar a eficácia de pequenas moléculas com respeito à asma são descritos por Nials *et al.* (Nials & Uddin, 2008) (De Alba, et al., 2010), Park et al. (Park, et al.,

2013) e Kudlacz *et al.* (Kudlacz, Conklyn, Andresen, Whitney-Pickett, & Changelian, 2008).

5.8. Modelo de Inflamação de Pulmão Induzida por LPS

5.8.1. Revisão

[00703] O objetivo do ensaio é avaliar o efeito de um composto teste em um modelo de camundongo de inflamação aguda induzida por instilação intranasal de LPS. O impacto sobre o recrutamento induzido de células no pulmão é avaliado por avaliação da contagem de glóbulos brnacos no fluido de lavagem bronco-alveolar (BAL) com dispositivo VetABC (solução médica gmbh, Hünenberg, Suíça).

5.8.2. Protocolo

[00704] Os animais (camundongos BALB/c J, 18-20 g) são obtidos de Harlan Laboratories (Maison-Alfort, França). Os animais são mantidos em um ciclo de luz/escuro de 12 horas a 22℃ co m acesso à vontade à água de torneira e comida. As ninhadas são mudadas duas vezes na semana. Para cada composto testado, um grupo de 10 indivíduos é usado. Além dos grupos tratados com o composto teste, um grupo de controle de veículo+LPS (inLPS), um grupo não tratado (intacto), e um grupo tratado com dexametasona de controle positivo (DEX) são usados.

[00705] LPS é dissolvida em uma solução de salina a fim de obter uma solução final de 10 µg/50 µL para instilação intranasal, e administrada a 50 µL / camundongo por instilação intranasal.

[00706] Os compostos teste são preparados em 15 mL de PEG200 (9 mL) / H_20 (6 mL) a serem dosados em uma faixa de 0,3, 1, 3, 10, e 30 mg/kg, e em seguida mantidos em temperatura ambiente no escuro, e são administrados uma vez (qd) ou duas vezes diariamente (*bid*) durante 2 dias.

[00707] Dexametasona (10 mg/kg, *bid*, po) é usada como um controle positivo.

[00708] No dia 1, os camundongos são anestesiados por inalação com isoflurano. Durante o sangramento, a solução de LPS é instilada intra-nasalmente e os camundongos são monitorados até a recuperação completa da anestesia.

[00709] No dia 2, os camundongos são anestesiados por injeção intra-peritoneal (sob um volume de 10 mL/kg) de solução anestésica (18 mL de NaCl 0,9% + 0,5 mL de xilazina (5 mg/kg) + 1,5 mL de cetamina (75 mg/kg)).

[00710] A traqueia é canulada com um cateter, e BAL é realizada por 2 × 0,75 mL de PBS estéril. O fluido de BAL removido é agitado suavemente em temperatura ambiente antes da centrifugação a 1500 r.p.m. durante 10 minutos a 4℃.

[00711] O sobrenadante é removido e a pélete celular é suspensa em 200 µL de PBS, mantida em gelo e a contagem celular total é processada com o dispositivo VetABC. Finalmente, os camundongos são sacrificados sob anestesia.

5.8.3. Análise de dados

[00712] Para cada leitura, a média e sem são calculados. Uma diferença estatisticamente significante entre os grupos intactos e tratados e grupo veículo inLPS é medida com *software* Prism® usando um ANOVA unidirecional (para grupos de tratamento) seguido por um teste *post-hoc* de múltiplas comparações de Dunnett. *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$ *versus* grupo veículo inLPS.

5.9. Estudos farmacocinéticos em roedores e cachorros

5.9.1. Animais

[00713] Ratos Sprague-Dawley machos (180 a 200 g) e camundongos C57BL/6Rj fêmeas (18 a 22 g) são obtidos de Janvier (França). Cachorros Beagle machos não submetidos ao tratamento (8 a 13 kg) são obtidos de Marshall BioResources (Itália). Dois dias antes da administração de composto, os ratos passaram por cirurgia para colocar

um cateter na veia jugular sob anestesia com isoflurano. Antes da dosagem oral, os animais são privados de comida durante pelo menos 16 horas antes da dosagem até 4 horas depois. Água é fornecida à vontade. Todos os experimentos *in vivo* são realizados em uma instalação livre de patógeno dedicado (22℃).

5.9.2. Estudo farmacocinético

[00714] Os compostos são fomulados em PEG200/água por injeção (25/75, volume/volume) para a rotina intravenosa e em PEG200/0,5% de metilcelulose (25/75, volume/volume) for the oral route.

5.9.2.1. Roedores

[00715] Os compostos são oralmente dosados como uma gavagem esofágica simples a 5 mg/kg (volume de dosagem de 5 mL/kg) e dosados intravenosamente como um bolo por meio da veia caudal a 1 mg/kg (volume de dosagem de 5 mL/kg). Nos estudos de rato, cada grupo consiste em três ratos e as amostras de sangue são coletada por meio da veia jugular. Nos estudos de camundongos, cada grupo constiste em 21 camundongos (n=3/ponto de tempo) e as amostras de sangue são coletadas por punçõ intracardíaca sob anestesia com isoflurano. Li-heparina é usada como anticoagulante e sangue é tirado em 0,05, 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 e 24 horas (rotina i.v.) e 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 e 24 horas (rotina p.o.).

5.9.2.2. Cachorros

[00716] Os compostos são dosados a três animais i.v. por meio de uma infusão de 10 na veia cefálica com um nível de dose de 1 mg/kg (dose volume de 2 mL/kg) e após uma irrigação de no mínimo 3 dias, oralmente dosados como uma gavagem simples com um nível de dose de 5 mg/kg (volume de dose de 2 mL/kg). As amostras são tiradas da veia jugular usando usando *vacutainers* e Li-heparina como anticoagulante em 0,083, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 24 horas (i.v.) e em 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 24 horas (p.o.).

5.9.3. Quantificação de níveis de composto em plasma

[00717] As amostras totais de sangue são centrifugadas a 5000 rpm durante 10 minutos e as amostras de plasma resultante são armazenadas em análise suspensa a -20℃. Concentrações pl asmáticas de composto teste são determinadas por um método de LC-MS/MS

5.9.4. Determinação de parâmetros farmacocinéticos

[00718] Os parâmetros cinéticos são calculados usando Winnonlin® (Pharsight®, Estados Unidos).

5.9.5. Estudo de Toxicidade de rato de 5 dias

[00719] Um estudo de toxicidade oral de 5 dias com compostos teste é realizado em ratos Sprague-Dawley machos para avaliar sua toxicidade e toxicocinéticos potenciais, em doses diárias de 100, 300 e 600 mg/kg/dia, por gavagem, no volume de dosagem constante de 20 mL/kg/dia.

[00720] Os compostos teste são formulados em PEG200/0,5% de metilcelulose (25/75, volume/volume). Cada grupo incluía 6 ratos machos principais bem como 3 animais satélites para toxicocinéticos. Um quarto grupo é administrado com PEG200/0,5% de metilcelulose (25/75, volume/volume) apenas, na mesma frequência, volume de dosagem e pela mesma rotina de administração, e agiu como o grupo de controle veículo.

[00721] O objetivo do estudo é determiner a dose mais baixa do que não resultou em nenhum evento adverso (nenhum nível de efeito adverso observável - NOAEL).

5.9.6. Estabilidade de Hepatócito

[00722] Modelos para avaliar a *clearance* metabólica em hepatócitos são descritos por McGinnity et al. Drug Metabolism and Disposition 2008, 32, 11, 1247.

5.9.7. Risco quanto à prolongação der QT

[00723] O potencial quanto à prolongação de QT é medido no ensaio de grampo de emplastro de hERG.

[00724] Registros de grampo de emplastro de célula completa são realizados usando um ampliador EPC10 controlado por *software* Pulse v8.77 (HEKA). A resistência de série é tipicamente menor do que 10 MΩ e compensada por maior do que 60%, os registos não são subtraídos de derrame. Os eletrodos são fabricados de *GC150TF pipette glass* (Harvard).

[00725] A solução de banho externo contém: NaCl a 135 mM, KCl a 5 mM, $CaCl_2$ a 1,8 mM, Glicose a 5 mM, HEPES a 10 mM, pH 7,4.

[00726] A solução de pipeta de emplastro interna contém: K-gliconato a 100 mM, KCl a 20 mM, $CaCl_2$ a 1 mM, $MgCl_2$ a 1 mM, Na_2ATP a 5 mM, Glutationa a 2 mM, EGTA a 11 mM, HEPES a 10 mM, pH 7,2.

[00727] Os fármacos são perfundidos usando um sistema de rápida perfusão Biologic MEV-9/EVH-9.

[00728] Todos os registros são realizados em canais de hERG estavelmente expressando células HEK293. As células são cultivadas em lamínulas redondas de 12 mm (*German glass, Bellco*) ancoradas na câmara de registro usando dois bastões de platina (Goodfellow). Correntes de hERG são evocadas usando um pulso de ativação a +40 mV a 1000 ms seguido por um pulso de corrente a cauda a -50 mV a 2000 ms, o potencial de manutenção de é -80 mV. Os pulsos são aplicados a cada 20s e todos os experimentos são realizados em temperatura ambiente.

Exemplo 6. ADME

6.1. Solubilidade Cinética

[00729] Partindo de uma matéria prima a 10 mM em DMSO, uma diluição serial do composto é preparada em DMSO. A série de diluição é transferida para uma placa de 96 cavidades com fundo em F NUNC

Maxisorb (Cat no. 442404) e tampão de fosfato a 0,1 M pH 7,4 ou tampão de citrato a 0,1 M pH 3,0 em temperatura ambiente é adicionado.

[00730] A concentração final variará de 300 µM a 18,75 µM em 5 etapas de diluição iguais. A concentração de DMSO final não excedeu 3%. 200 µM de pireno são adicionados aos pontos angulares de cada placa de 96 cavidades e funcionam como um ponto de referência quanto à calibragem de eixo z no microscópio.

[00731] As placas de ensaio são seladas e incubadas durante 1 hora a 37℃ enquanto agitando a 230rpm. As placas são em seguida examinadas sob um microscópio de luz branca, produzindo imagens individuais do precipitado por concentração. O precipitado é analisado e convertido em um número com uma ferramenta de *software* que pode ser plotado em um gráfico. A primeira concentração na qual o composto parece completamente dissolvido é a concentração reportada; entretanto a concentração real situa-se em algum lugar entre esta concentração e uma etapa de diluição superior.

[00732] Os valores de solubilidade medidos de acordo com este protocolo são reportados em µM e µg/mL.

6.2. Ligação de Proteína Plasmáica (Diálise de Equilíbrio)

[00733] Uma solução de matéria prima a 10 mM do composto em DMSO é diluída com um fator 5 em DMSO. Esta solução é também diluída em plasma humano, de rato, camundongo ou cachorro recentemente descongelada (BioReclamation INC) com uma concentração final de 5 µM e concentração final de DMSO de 0,5% (5,5 µL em 1094,5 µL de plasma em uma placa de 96 cavidades PP-Masterblock (Greiner, Cat no. 780285))

[00734] Uma placa Pierce Red Device com inserções (ThermoScientific, Cat nº 89809) é preparada e carregada com 750 µL de PBS na câmara de tampão e 500 µL do plasma reforçado na câmara de plas-

ma. A placa é incubada durante 4 horas a 37℃ enqua nto agitando a 230 rpm. Após incubação, 120 µL de ambas as câmaras são transferidos para 360 µL de acetonitrila em uma placa de cavidade funda PP, de base redonda de 96 cavidades (Nunc, Cat nº 278743) e selados com uma tampa de folha de alumínio. As amostras são misturadas e colocadas em gelo durante 30 minutos. Esta placa é em seguida centrifugada 30 minutos a 1200 RCF a 4℃ e o sobrenada nte é transferido para uma placa PP de base em V de 96 cavidades (Greiner, 651201) para análise em LC-MS.

[00735] A placa é selada com esteiras de selagem (MA96RD-04S) de Kinesis, Cambs, PE19 8YX, UK e as amostras são medidas em temperatura ambiente em LC-MS (ZQ 1525 de Waters) sob condições otimizadas usando Quanoptimize para determinar a massa apropriada da molécula.

[00736] As amostras são analisadas por LC-MS. A área de pico do composto na câmara de tampão e a câmara de plasma são consideradas ser 100% de composto. A porcentagem de ligação ao plasma é derivada a partir destes resultados e é reportada como porcentagem de ligação ao plasma.

[00737] A solubilidade do composto na concentração teste final em PBS é inspecionada por microscópio para indicar se a precipitação é observada ou não.

6.3. Estabilidade Microssômica

[00738] Uma solução de matéria prima a 10 mM de composto em DMSO é diluída a 6 µM em um tampão de fosfato a 105 mM, pH 7,4 em uma placa de 96 cavidades profundas (Greiner, Cat nº 780285) e pré-aquecida a 37℃.

[00739] Uma solução matéria prima de trabalho de glicose-6-fosfhato-desidrogenase (G6PDH, Roche, 10127671001) de 700 U/mL é diluída com um fator 1:700 em um tampão de fosfato a 105 mM, pH

7,4. Uma mistura de cofator contendo $MgCl_2.6H_2O$ a 0,528 M (Sigma, M2670), glicose-6-fosfato a 0,528 M (Sigma, G-7879) e NADP+ a 0,208 M (Sigma,N-0505) é diluída com um fator 1:8 em um tampão de fosfato a 105 mM, pH 7,4.

[00740] Um solução de trabalho é feita contendo 1 mg/mL de microssomas de fígado (Provider, Xenotech) das espécies de interesse (por exemplo, humano, camundongo, rato, cachorro), 0,8 U/mL de G6PDH e mistura de cofator ($MgCl_2$ a 6,6 mM, glicose-6-fosfato a 6,6 mM, NADP+ a 2,6 mM). Esta mistura é pre-incubada durante 15 minutos, porém numa mais do que 20 minutos, em temperatura ambiente.

[00741] Após pré-incubação, a diluição do composto e a mistura contendo os microssomas, são adicionados juntamente em quantidade igual durante 30 minutos a 300 rpm. Durante o ponto de tempo de 0 minutos, dois volumes de metanol são adicionados à diluição de composto antes da mistura de microssoma ser adicionada. A concentração final durante a incubação é: 3 µM de composto teste ou composto de controle, 0,5 mg/mL de microssomas, 0,4 U/mL de G6PDH, $MgCl_2$ a 3,3 mM, glicose-6-fosfato a 3,3 mM e NaDP+ a 1,3 mM.

[00742] Após 30 minutos de incubação, a reação é interrompida com 2 volumes de metanol.

[00743] De ambos os pontos de tempo, as amostras são misturadas, centrifugadas e o sobrenadante é colhido para análise de LC-MS/MS. As respostas ao instrumento (isto é, alturas de pico) são referenciadas às amostras de ponto de tempo zero (como 100%) a fim de determinar a porcentagem do composto restante. Os compostos padrões Propranolol e Verapamil são incluídos no projeto de ensaio.

[00744] Os dados sobre a estabilidade microssômica são expressos como uma porcentagem da quantidade total de composto restante após 30 minutos.

6.4. Inibição de CYP

6.4.1. Inibição de CYP direta

[00745] O potencial inibitório direto *in vitro* (IC_{50}) dos compostos sobre as isoenzimas P450 de citocromo em microssomas de fígado humano misturados (HLM) é determinado com base no *draft* FDA Guidance for Industry (Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations), 2006, http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.

[00746] Os seguintes substratos de sonda são usados: fenacetina para CYP1A2, diclofenaco para CYP2C9, S(+)-mefenitoína para CYP2C19, bufuralol para CYP2D6 e testosterona para CYP3A4. Os seguintes inibidores de controle positivo são usados: α-naftoflavona para CYP1A2, sulfafenazol para CYP2C9, tranilcipromina para CYP2C19, quinidina para CYP2D6 e cetoconazol para CYP3A4.

6.4.2. Inibição de CYP3A4 dependente de tempo

[00747] A inibição de CYP3A4 dependente de tempo pelos compostos, avaliada em HLM misturado, é determinada por meio de determinação de IC_{50} de acordo com o Grimm *et al.* Drug Metabolism and Disposition **2009**, *37*, 1355-1370 e o *draft* FDA Guidance for Industry (Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations), 2006, http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm. Testosterona é usada como substrato de sonda e troleandomicina é usada como controle positivo.

6.5. Permeabilidade de Caco2

[00748] Ensaios de Caco-2 bidirecionais são realizados como descrito abaixo. Células Caco-2 são obtidas de Coleta Europeia de Culturas Celulares (ECACC, cat 86010202) e usadas após uma cultura celular de 21 dias em placas Transwell de 24 cavidades (Fisher TKT-545-020B).

[00749] 2x105 células/cavidade são semeadas em meio de semeadura que consiste em DMEM + GlutaMAXI + 1% de NEAA + 10% de FBS (FetalClone II) + 1% de Pen/Strep. O meio é mudado a cada 2 - 3 dias.

[00750] Os compostos teste e de referência (propranolol e rodamina 123 ou vinblastina, todos adquiridos de Sigma) são preparados em solução de sal equilibrada de Hank contendo HEPES a 25 mM (pH 7,4) e adicionados às câmaras apicais (125 µL) ou basolaterais (600 µL) da montagem de placa Transwell em uma concentração de 10 µM com uma concentração final de DMSO de 0,25%.

[00751] 50 µM de Lúcifer amarelo (Sigma) são adicionados ao tampão doador em todas as cavidades para avaliar a integridade das camadas celulares monitorando-se a permeação de Lúcifer amarelo. Visto que o Lúcifer Amarelo (LY) não pode livremente permear as barreiras lipofílicas, um grau elevado de transporte de LY indica má integridade da camada celular.

[00752] Após uma incubação de 1 hora 37℃ ao mesmo tempo em que agitando em um agitador orbital em 150rpm, 70 µL de alíquotas são tirados tanto das câmaras apicais (A) quanto basais (B) e adicionados a 100 µL de solução de 50:50 de acetonitrila:água contendo padrão interno analítico (0,5 µM de carbamazepina) em uma placa de 96 cavidades.

[00753] Lúcifer amarelo é medido com um Spectramax Gemini XS (Ex 426 nm e Em 538 nm) em uma placa amarela de 96 cavidades claras contendo 150 µL de líquido do lado basolateral e apical.

[00754] As concentrações de composto nas amostras são medidas por cromatografia líquida de alto desempenho/espectroscopia de massa (LC-MS/MS).

[00755] Os valores de permeabilidade evidente (Papp) são calculados a partir da relação:

[00756] Papp = [composto]receptor final × Vreceptor / ([composto]doador inicial × Vdonor) / Tinc × Vdoador / área de superfície × 60 × 10^{-6} cm/s

V = volume da câmara

Tinc = tempo de incubação.

Área de superfície = 0,33 cm^2

[00757] As relações de efluxo, como uma indicação de efluxo ativo da superfície celular apical, são calculadas usando a relação de Papp B>A/ Papp A>B.

[00758] Os seguintes critérios de aceitação de ensaio são usados:

[00759] Propranolol: Papp (A>B) valor ≥ 20(x10^{-6} cm/s)

[00760] Rodamina 123 ou Vinblastina: Papp (A>B) valor < 5 (x10^{-6} cm/s) com relação de efluxo ≥5

[00761] Permeabilidade lúcifer amarelo: ≤100 nm/s

REFERÊNCIAS

Bandoh, K., Aoki, J., Taira, A., Tsujimoto, M., Arai, H., & Inoue, K. (2000). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family são differentially activated by LPA species. Structure-activity relationship of cloned LPA receptors. *FEBS Lett, 478*(1-2), 159-65.

Baumforth, K. R. (2005). Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood, 106*(6), 2138-2146.

Bozinovski, S., Hutchinson, A., Thompson, M., MacGregor, L., Black, J., Giannakis, E.,... Anderson, G. P. (2008). Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med, 177*(3), 269-78.

Braddock, D. T. (2010). Autotaxin and lipid signaling pathways as anticancer targets. *Curr Opin Investig Drugs, 11*(6), 629-37.

Bundgard, H. (1985). In *Design of Prodrugs* (páginas 7-9, 21-24). Amsterdam: Elsevier.

Bush, K. A., Farmer, K. M., Walker, J. S., & Kirkham, B. W. (2002). Reduction of Joint Inflammation and Bone Erosion in Rat Adjuvant Arthritis by Treatment With Interleukin-17 Receptor IgG1 Fc Fusion Protein. *Arthritis & Rheumatism, 46*(3), 802-805.

Castelino, F. V., Seiders, J., Bain, G., Brooks, S. F., King, C., Swaney, J. S.,... Tager, A. M. (2011). Amelioration of dermal fibrosis by genetic deletion ou pharmacologic antagonism of lysophosphatidic acid receptor 1 in a mouse model of scleroderma. *Arthritis Rheum, 63*(5), 1405-15.

Corley, E. G., Conrad, K., Murry, J. A., Savarin, C., Holko, J., & Boice, G. (2004). Direct synthesis of 4-arylpiperidinas via palladium/copper(I)-

cocatalyzed Negishi coupling of a 4-piperidylzinc iodide with aromatic halides and triflates. *J Org Chem, 69*(15), 5120-5123.

David, M. (2010). Cancer Cell Expression of Autotaxin Controls Bone Metastasis Formation in Mouse through Lysophosphatidic Acid-Dependent Activation of Osteoclasts. *PLoS One, 5*(3), e9741.

De Alba, J., Raemdonck, K., Dekkak, A., Collins, M., Wong, S., Nials, A. T.,... Birrell, M. A. (2010). House dust mite induces direct airway inflammation in vivo: implications for future disease therapy? *Eur Respir J*, 1377-1387.

Demedts, I. K., Morel-Montero, A., Lebecque, S., Pacheco, Y., Cataldo, D., Joos, G. F.,... Brusselle, G. G. (2006). Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax, 61*(3), 196-201.

Eagan, T. M., Damås, J. K., Ueland, T., Voll-Aanerud, M., Mollnes, T. E., Hardie, J. A.,... Aukrust, P. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest, 138*(4), 888-95.

Emo, J., Meednu, N., Chapman, T. J., Rezaee, F., Balys, M., Randall, T.,... Georas, S. N. (2012). Lpa2 is a negative regulator of both dendritic cell activation and murine models of allergic lung inflammation. *J Immunol, 188*(8), 3784-90.

Federico, L., Ren, H., Mueller, P. A., Wu, T., Liu, S., Popovic, J.,... Smyth, S. S. (2012). Autotaxin and its product lysophosphatidic acid suppress brown adipose differentiation and promote diet-induced obesity in mice. *Mol Endocrinol, 26*(5), 786-97.

Ferry, G. (2003). Autotaxin is released from adipocytes, catalyzes lysophosphatidic acid synthesis, and activates preadipocyte proliferation. Up-regulated expression with adipocyte differentiation and

obesity. *J Biol Chem, 278*(20), 18162-18169.

Gaetano, C. G. (2009). Inhibition of autotaxin production ou activity blocks lysophosphatidylcholine-induced migration of human breast cancer and melanoma cells. *Mol Carcinog., 48*(9), 801-809.

Ganguly, K., Stoeger, T., Wesselkamper, S. C., Reinhard, C., Sartor, M. A., Medvedovic, M.,... Schulz, H. (2007). Candidate genes controlling pulmonary function in mice: transcript profiling and predicted protein structure. *Physiol Genomics, 31*(3), 410-21.

Gardell, S. E. (2006). Emerging medicinal roles for lysophospholipid signaling. *Trends Mol Med, 12*(2), 65-75.

Gennero, I., Laurencin-Dalicieux, S., Conte-Auriol, F., Briand-Mésange, F., Laurencin, D., Rue, J.,... Salles, J. (2011). Absence of the lysophosphatidic acid receptor LPA1 results in abnormal bone development and decreased bone mass. *Bone, 49*(3), 395-403.

Georas, S. N., Berdyshev, E., Hubbard, W., Gorshkova, I. A., Usatyuk, P. V., Saatian, B.,... Natarajan, V. (2007). Lysophosphatidic acid is detectable in human bronchoalveolar lavage fluids at baseline and increased after segmental allergen challenge. *Clin Exp Allergy, 37*(3), 311-22.

Gierse, J. (2010). A Novel Autotaxin Inhibitor Reduces Lysophosphatidic Acid Levels in Plasma and the Site of Inflammation. *JPET, 334*(1), 310-317.

Greene, T W; Wuts, P G M;. (1991). *Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition.* New York: Wiley.

Hausmann, J. (2011). Structural basis of substrate discrimination and integrin binding by autotaxin. *Nat Struct Mol Biol, 18*(2), 198-204.

Inoue, M., Xie, W., Matsushita, Y., Chun, J., Aoki, J., & Ueda, H. (2008). Lysophosphatidylcholine induces neuropathic pain through an action of autotaxin to generate lysophosphatidic acid. *Neuroscience, 152*(2), 296-8.

Iyer, P., Lalane III, R., Morris, C., Challa, P., Vann, R., & Vasantha Rao, P. (2012). Autotaxin-lysophosphatidic acid axis is a novel molecular target for lowering intraocular pressure. *PLoS One, 7*(8)), e42627.

Jou, I., Shiau, A., Chen, S., Wang, C., Shieh, D., Tsai, C., & Wu, C. (2005). Thrombospondin 1 as an Effective Gene Therapeutic Strategy in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism, 52*(1), 339-344.

Kanda, H. (2008). Autotaxin, a lysophosphatidic acid-producing ectozyme, promotes lymphocyte entry into secondary lymphoid organs. *Nat. Immunol., 9*(4), 415-423.

Khachigian, L. M. (2006). Collagen antibody-induced arthritis. *Nat Protoc, 1*(5), 2512-2516.

Kishi, Y. (2006). Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid. *J Biol Chem, 281*(25), 17492-17500.

Kolonko, K. J., & Reich, H. J. (2008). Stabilization of ketone and aldehyde enols by formation of hydrogen bonds to phosphazene enolates and their aldol products. *J Am Chem Soc., 130*(30), 9668-9669.

Kremer, A. E., Martens, J. J., Kulik, W., Kuiper, E. M., van Buuren, H. R., van Erpecum, K. J.,... Oude Elferink, R. P. (2010). Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus.

Gastroenterology, 139(3), 1008-18.

Kudlacz, E., Conklyn, M., Andresen, C., Whitney-Pickett, C., & Changelian, P. (2008). The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *Eur J Pharmacol*, 154-161.

Lin, H., Hu, C., Chan, H., Liew, Y., Huang, H., Lepescheux, L.,... Clément-Lacroix, P. (2007). Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *British Journal of Pharmacology, 150*, 862-872.

Lin, M. E. (2010). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance. *Prostaglandins Other Lipid Mediat, 91*(3-4), 130-138.

Llinàs, L., Peinado, V. I., Goñi, J., Rabinovich, R., Pizarro, S., Rodriguez-Roisin, R.,... Bastos, R. (2011). Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm Pharmacol Ther, 24*(1), 32-41.

Matas-Rico, E., García-Diaz, B., Llebrez-Zayas, P., López-Barroso, D., Santín, L., Pedraza, C.,... Estivill-Torrús, G. (2008). Deletion of lysophosphatidic acid receptor LPA1 reduces neurogenesis in the mouse dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci, 39*(3), 342-55.

Murph, M. M., Nguyen, G. H., Radhakrishna, H., & Mills, G. B. (2008). Sharpening the edges of understanding the structure/function of the LPA1 receptor: expression in cancer and mechanisms of regulation. *Biochim Biophys Acta, 1781*(9), 547-557.

Nakao, I., Kanaji, S., Ohta, S., Matsushita, H., Arima, K., Yuyama, N.,... Izuhara, K. (2008). Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive

pulmonary disease. *J Immunol, 180*(9), 6262-9.

Nakasaki, T., Tanaka, T., Okudaira, S., Hirosawa, M., Umemoto, E., Otani, K.,... Miyasaka, M. (2008). Involvement of the lysophosphatidic acid-generating enzyme autotaxin in lymphocyte-endothelial cell interactions. *Am J Pathol, 173*(5), 1566-76.

Nials, A. T., & Uddin, S. (2008). Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. *Dis Model Mech*, 213-220.

Nikitopoulou, I., Oikonomou, N., Karouzakis, E., Sevastou, I., Nikolaidou-Katsaridou, N., Zhao, Z.,... Aidinis, V. (2012). Autotaxin expression from synovial fibroblasts is essential for the pathogenesis of modeled arthritis. *J Exp Med, 209*(5), 925-33.

Nishida, K., Komiyama, T., Miyazawa, S., Shen, Z., Furumatsu, T., Doi, H.,... Asahara, H. (2004). Histone Deacetylase Inhibitor Suppression of Autoantibody-Mediated Arthritis in Mice via Regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 Expression. *Arthritis & Rheumatism, 50*(10), 3365-3376.

Nouh, M. A., Wu, X., Okazoe, H., Tsunemori, H., Haba, R., Abou-Zeid, A. M.,... Kakehi, Y. (2009). Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression. *Cancer Sci, 100*(9), 1631-1638.

Oikonomou, N., Mouratis, M., Tzouvelekis, A., Kaffe, E., Valavanis, C., Vilaras, G.,... Aidinis, V. (2012). Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol, 47*(5), 566-74.

Oste, L., Salmon, P., & Dixon, G. (2007). A High Throughput Method of Measuring Bone Archtectural Disturbance in a Murine CIA Model by Micro-CT Morfometry. *ECTC.* Montréal.

Panupinthu, N., Lee, H., & Mills, G. B. (2010). Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression. *British Journal of Cancer, 102*, 941-946.

Park, G. Y., Lee, Y. G., Berdyshev, E., Nyenhuis, S., Du, J., Fu, P.,... Christman, J. W. (2013). Autotaxin production of lysophosphatidic acid mediates allergic asthmatic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 928-940.

Pradère, J., Klein, J., Grès, S., Guigné, C., Neau, E., Valet, P.,... Schanstra, J. P. (2007). LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol, 18*(12), 3110-8.

Rall, L. C., & Roubenoff, R. (2004). Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology, 43*, 1219-1223.

Salvemini, D., Mazzon, E., Dugo, L., Serraino, I., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Cuzzocrea, S. (2001). Amelioration of Joint Disease in a Rat Model of Collagen-Induced Arthritis by M40403, a Superoxide Dismutase Mimetic. *Arthritis & Rheumatism, 44*(12), 2909-2921.

Shelton, D. L., Zeller, J., Ho, W., Pons, J., & Rosenthal, A. (2005). Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain, 115*, 8-16.

Sims, N. A., Green, J. R., Glatt, M., Schlict, S., Martin, T. J., Gillespie, M. T., & Romas, E. (2004). Targeting Osteoclasts With Zoledronic Acid Prevents Bone Destruction in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism, 50*(7), 2338-2346.

Sina, C., Gavrilova, O., Förster, M., Till, A., Derer, S., Hildebrand, F.,... Rosenstiel, P. (2009). G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol,*

183(11), 7514-7522.

Stassar, M. J., Devitt, G., Brosius, M., Rinnab, L., Prang, J., Schradin, T.,... Zöller, M. (2001). Identification of human renal cell carcinoma associated genes by suppression subtractive hybridization. *British Journal of Cancer, 85*(9), 1372-1382.

Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F.,... Ishii, S. (2010). LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood, 116*(23), 5060-70.

Tager, A. M., LaCamera, P., Shea, B. S., Campanella, G. S., Selman, M., Zhao, Z.,... Luster, A. D. (2008). The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med, 14*(1), 45-54.

Tanaka, M., Okudaira, S., Kishi, Y., Ohkawa, R., Iseki, S., Ota, M.,... Aral, H. (2006). Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J Biol Chem, 281*(35), 25822-30.

Tania, M., Khan, A., Zhang, H., Li, J., & Song, Y. (2010). Autotaxin: A protein with two faces. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 401*, 493-497.

Tilley, A. E., O'Connor, T. P., Hackett, N. R., Strulovici-Barel, Y., Salit, J., Amoroso, N.,... Crystal, R. G. (2011). Biologic phenotyping of the human small airway epithelial response to cigarette smoking. *PLoS One, 6*(7), e22798.

Van Meeteren, L. A., Ruurs, P., Stortelers, C., Bouwman, P., van Rooijen, M. A., Pradère, J.,... Jonkers, J. (2006). Autotaxin, a Secreted Lysophospholipase D, is Essential for Blood Vessel Formation during Development. *Mol. Cell. Biol., 26*(13), 5015-5022.

Vidot, S., Witham, J., Agarwal, R., Greenhough, S., Bamrah, H. S., Tigyi, G. J.,... Richardson, A. (2010). Autotaxin delays apoptosis induced by carboplatin in ovarian cancer cells. *Cell Signal, 22*(6), 926-935.

Walsmith, J., Abad, L., Kehayias, J., & Roubenoff, R. (2004). Tumor Necrosis Factor-α Production is Associated with Less Body Cell Mass in Women with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology, 31*(1), 23-29.

Walters, D. M., & Kleeberger, S. R. (2008). Mouse Models of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Current Protocols in Pharmacology, 40*, 5.46.1 - 5.46.17.

Wirtz, S., Neufert, C., Weigmann, B., & Neurath, M. F. (2007). Chemically induced mouse models of intestinal. *Nature Protocols, 2*(3), 541-546.

Wu, J., Xu, Y., Skill, N. J., Sheng, H., Zhao, Z., Yu, M.,... Maluccio, M. A. (2010). Autotaxin expression and its connection with the TNF-alpha-NF-kappaB axis in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer, 9*, 71.

Xu, M., Porte, J., Knox, A. J., Weinreb, P. H., Maher, T. M., Violette, S. M.,... Jenkins, G. (2009). Lysophosphatidic acid induces alphavbeta6 integrin-mediated TGF-beta activation via the LPA2 receptor and the small G protein G alpha(q). *Am J Pathol, 174*(4), 1264-79.

Xu, X., & Prestwich, G. D. (2010). Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic acid antagonist in an engineered three-dimensional lung cancer xenograft model. *Cancer, 116*(7), 1739-1750.

Ye, X., Hama, K., Contos, J. J., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M. K.,...

Chun, J. (2005). LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature, 435*(7038), 104-8.

Zhang, H., Xu, X., Gajewiak, J., Tsukahara, R., Fujiwara, Y., Liu, J.,... Prestwich, G. D. (2009). Dual activity lysophosphatidic acid receptor pan-antagonist/autotaxin inhibitor reduces breast cancer cell migration in vitro and causes tumor regression in vivo. *Cancer Res., 69*(13), 5441-5449.

Zhao, J., He, D., Berdyshev, E., Zhong, M., Salgia, R., Morris, A. J.,... Zhao, Y. (2011). Autotaxin induces lung epithelial cell migration through lysoPLD activity-dependent and -independent pathways. *Biochem J, 439*(1), 45-55.

Zhao, Y., & Natarajan, V. (2013). Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptors: Role in airway inflammation and remodeling. *Biochim Biophys Acta, 1831*(1), 86-92.

Zhao, Y., Tong, J., He, D., Pendyala, S., Evgeny, B., Chun, J.,... Natarajan, V. (2009). Role of lysophosphatidic acid receptor LPA2 in the development of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Respir Res, 10*, 114.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

[00672] Será apreciado por aqueles versados na técnica que as descrições anteriores são exemplares e explicatórias por natureza, e se destinam a ilustrar a invenção e suas modalidades preferidas. Por toda a experimentação de rotina, um técnico reconhecerá modificações e variações aparentes que podem ser feitas sem afastar-se do espírito da invenção. Todas as tais modificações abrangidas no escopo das reivindicações anexas são destinadas a serem incluídas a estas. Deste modo, a invenção destina-se a ser definida não apenas pela descrição acima, porém pelas seguintes reivindicações e seus equivalentes.

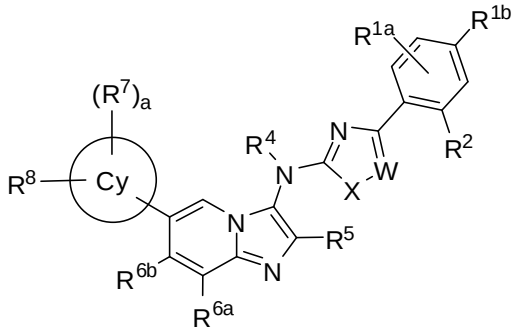
[00673] Todas as publicações, incluindo porém não limitadas às patentes e pedidos de patente, citadas nesta especificação são aqui incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada a ser incorporada aqui como se completamente apresentada aqui.

[00674] Deve-se entender que tais fatores tais como a capacidade de penetração cellular diferencial dos vários compostos podem contribuir para discrepâncias entre a atividade dos compostos nos ensaios celulares e bioquímicos *in vitro*.

[00675] Pelo menos alguns dos nomes químicos de composto da invenção, como fornecido e estabelecido neste pedido, podem ser gerados em uma base automotizada pelo uso de um programa de *software* de nomeação química comercialmente disponível, e não foram independentemente verificados. Programas representativos realizando esta função incluem a ferramenta de nomeação Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. e a ferramenta Autonom Software vendida por MDL, Inc. No caso onde o nome químico indicado e a estrutura descrita diferem, a estrutura descrita será o controle.

REIVINDICAÇÕES

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



I

em que

R^{1a} é H, halo ou C_{1-4} alquila;

R^{1b} é:

- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais halos independentemente selecionados), ou
- C_{1-4} alcóxi (cujo alcóxi é opcionalmente substituído com um ou mais halos independentemente selecionados);

X é -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- ou -CH=CH-;

W é N, ou CR^3

quando W é N, R^2 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados)
- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$, ou

- -NHC(=O)CH_3, ou

quando W é CR^3, um de R^2 ou R^3 é:

- H,
- -CN,
- halo,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou CN independentemente selecionados)
- -C(=O)CH_3,
- -C(=O)CF_3,
- -C(=O)OCH_3,
- -C(=O)NH_2,
- -NHC(=O)CH_3,

e o outro é H, ou C_{1-4} alquila;

R^4 é C_{1-4} alquila;

R^5 é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um ou mais CN, OH, halo, ou -C(=O)NH_2 independentemente selecionados;

um de R^{6a} ou R^{6b} é selecionado de H, -CH_3, e halo, e o outro é H;

Cy é:

- C_{4-10} cicloalquila,
- heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, ou
- heterocicloalquenila de 4 a 7 membros contendo 1 ligação dupla, contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S;

cada R^7 é independentemente selecionado de:

- OH,
- oxo,
- halo, e

- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, ou C_{1-4} alcóxi independentemente selecionados);

o subscrito a é 0, 1 ou 2;

R^8 é $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

em que

- L_1 é ausente, ou é -O-, -C(=O)-, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)$-, ou $-SO_2$-;

- W_1 é C_{1-4} alquileno;

- o subscrito m é 0, ou 1;

- L_2 é ausente , ou é -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O) -, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, $-NR^b$-, -C(=O)NR^c-, $-NR^dC(=O)$-, $-NR^jC(=O)O$-, $-SO_2$-, $-SO_2NR^e$- ou $-NR^fSO_2$-;

- G_1 é

  - H,
  - -CN,
  - C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -CN, OH, halo ou fenila independentemente selecionados),
  - C_{3-7} cicloalquila (cuja cicloalquila é opcionalmente substituída com $-NH_2$),
  - heterocicloalquenila de 5 a 6 membros contendo 1 ligação dupla contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquenila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^9 independentemente selecionados),
  - heterocicloalquila mono, bi ou espirocíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^9 independentemente selecionados), ou

o heteroarila de 5 a 6 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S (cuja heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^{10} independentemente selecionados),

cada R^9 é oxo, ou R^{10};

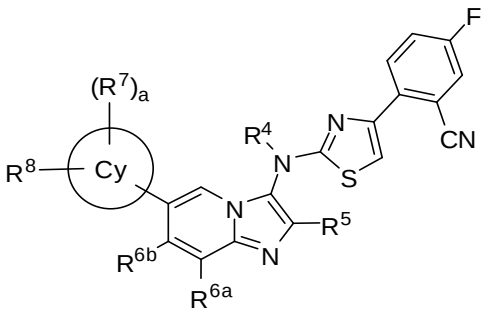
cada R^{10} é:

- -OH,
- halo,
- -CN,
- C_{1-4} alquila (cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais OH, halo, ou fenila independentemente selecionados),
- C_{1-4} alcóxi ,
- C_{3-7} cicloalquila,
- fenila,
- $-SO_2CH_3$,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi ,
- $-C(=O)C_{1-4}$ alquila, ou
- $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ alquila; e

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, e R^j é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

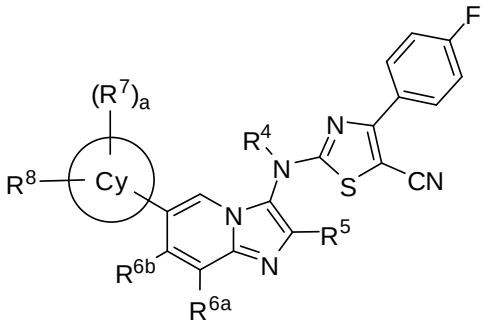
2. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que composto está de acordo com a fórmula II:



II

em que Cy, R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^7, R^8 e o subscrito a estão de acordo com a reivindicação 1.

3. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto está de acordo com a fórmula III:



III

em que Cy, R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^7, R^8 e o subscrito a estão de acordo com a reivindicação 1.

4. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-CH_3$, ou $-C_2H_5$.

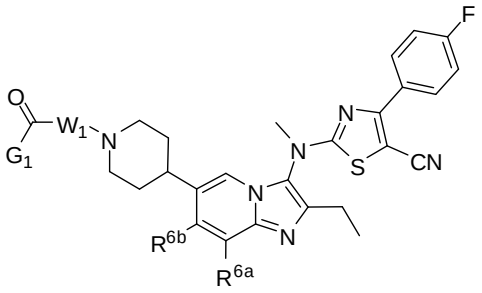
5. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CF_3$, ou $-CH_2-CH_2-C(=O)NH_2$.

6. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que Cy é heterocicloalquila mono ou bicíclica de 4 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S.

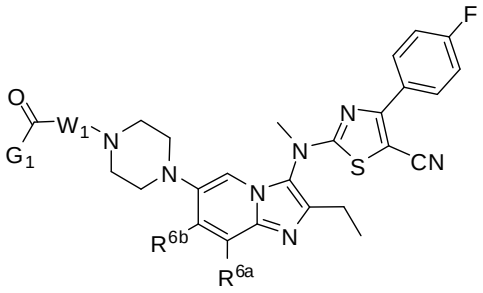
7. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o subscrito a é 0.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

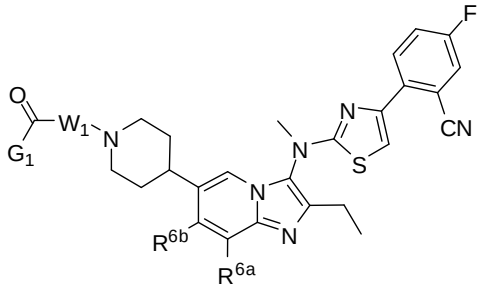
caracterizado pelo fato de que o composto está de acordo com a fórmula Va, Vb, Vc, ou Vd:



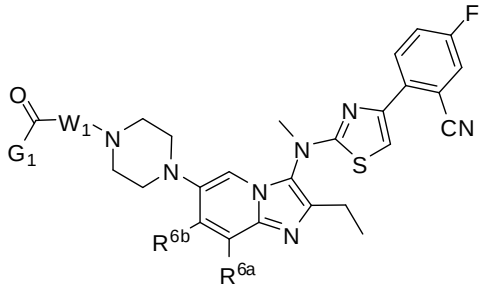
Va,



Vb,



Vc, or



Vd

em que R^{6a}, R^{6b}, W_1, e G_1 estão de acordo com a reivindicação 1.

9. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que W_1 é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-C(CH_3)H-$.

10. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 9, caracterizado pelo fato de que G_1 é heterocicloalquila de 4 a 7 contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, cuja heterocicloalquila é substituída com um ou dois grupos R^9 independentemente selecionados.

11. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que independentemente R^9 é R^{10} e R^{10} é selecionado de OH, F, Cl, e -CN.

12. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que independentemente R^{6a} é H, $-CH_3$ ou F, e R^{6b} é H.

13. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de:

2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il) (metil) amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila,

(R)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila,

(S)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il) etanona,

(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etanona,

(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etanona,

2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-8-fluoro-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila,

2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,

2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

(S)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,

(R)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il) etanona,

2-[(2-etil-7-fluoro-6-{4-[2-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrila,

2-[4-(2-etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-

amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-etanona,

2-[4-(2-etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-[4-(2-etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,

(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,

N-(1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acetoil)pirrolidin-3-il)acetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona,

1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,

1-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)

(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acetato de etila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)propanoato de etila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acetonitrila,

N-(6-(4-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

Ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)acético,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo

[1,2-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de 2-hidroxietila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila,

3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila,

(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona,

(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-3-il)metanona,

1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona,

(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibutan-1-ona,

4-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona,

N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(4-(3-cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(4-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)-2-

etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetato de metila,

Ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acético,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetamida,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato,

terc-butil 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etila,

1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(1-(clorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidropiridin-3-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-

hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-2-amina,

4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilsulfonil)propil acetato,

3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imi-dazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilsulfonil)propan-1-ol,

4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-3,6-di-hidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ol,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-2-amina,

N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(3-morfolinopropilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidina-1-sulfonamida,

3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propil acetato,

3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,

3-(4-(2-etil-3-((5-fluoro-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,

2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N,5-dimetiltiazol-2-amina,

4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d3-metil)tiazol-2-amina,

4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-(d3-metil)-(d-tiazol-2)-amina,

2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxilato de metila,

1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona,

N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)acetamida,

(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)acetato de etila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etanona,

(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il) etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,

(S)-1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetoil)pirrolidina-3-carbonitrila,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il) etanona,

4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-ona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metoxi-N-metilacetamida,

N-(cianometil)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il) (metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida,

5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-

il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)acetamida,

1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,

3-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,

2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil) tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona,

1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)azetidin-1-

il)etanona,

5-bromo-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxamida,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila,

2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

(R)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

(S)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-((2-etil-6-(1-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrila,

2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)

(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil) azetidin-1-il)etanona,

(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)metanol,

(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometóxi)fenil)tiazol-5-il)metanol,

(2-((6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il),

(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)metanol,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il) etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil) azetidin-1-il)etanona,

2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il) (metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroacetoil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

1-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,

1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,

2-(2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil) amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)(metil) amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,

2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(2-((6-(4-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperazin-1-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(2-((6-(4-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-

etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,

2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(5-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-fluorobenzonitrila,

2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil) amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-2-il)propanonitrila,

3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)propanamida,

N-(6-(3-aminoazetidin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

2-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-3-ilamino)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,

N-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)azetidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamida,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol,

N-(2-etil-6-morfolinoimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-tiomorfolina 1,1-dióxido,

1-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2-ona,

2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etila,

4-(4-clorofenil)-N-metil-N-(6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)tiazol-2-amina,

2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)acetonitrila,

2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pyrimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-amina,

3-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina,

2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

N-(6-(4-((1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-

amina,

N-ciclopropil-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,

5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona,

(R)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,

(S)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,

4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il) imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propano-1,2-diona,

5-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,

(1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,

(S)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida,

1-benzil-4-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,

3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)oxazolidin-2-ona,

2-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-l-[1,2]tiazinano-1,1-dióxido,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-N-(tiophen-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxamida,

4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-4-ol,

2-(4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol,

4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-tiomorfolina-1,1-dióxido,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,

N-(2-etil-6-(piperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

terc-butil 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato,

N-(6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-

3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-4,5-di-hidro-oxazol-5-il)metanol,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,

2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenol,

4-(3-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila,

N-(6-(4-((1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

ciclopropil(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a] piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etila,

[6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina,

4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila,

4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-di-hidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila,

N-(6-(1-(ciclo-hexilmetil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(2-etil-6-(5-metil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

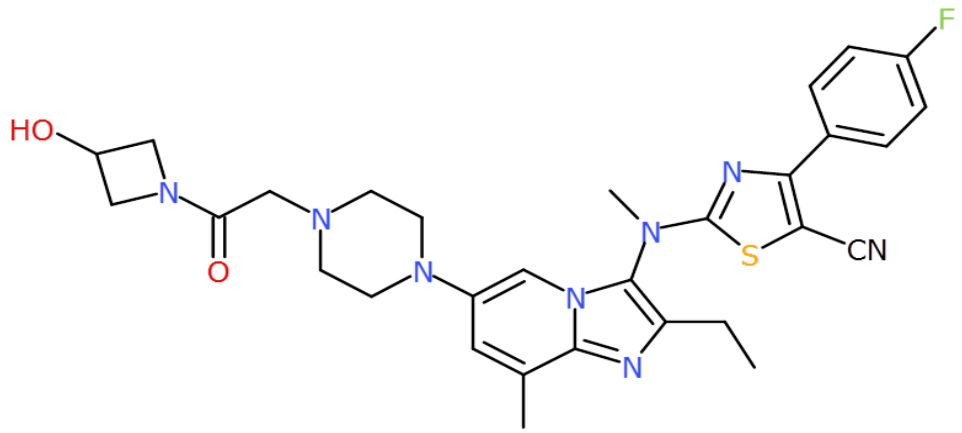
N-(2-etil-6-(4-metil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

Ácido 2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a] piridin-6-il)-4,5-di-hidro-oxazole-4-carboxílico,

(2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino) imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-4,5-di-hidro-oxazol-4-il)metanol, e

4-(4-clorofenil)-N-(6-(4,5-di-hidro-oxazol-2-il)-2-etilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina.

14. Composto, caracterizado pelo fato que é:



2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrila.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de compreender um outro agente terapêutico.

17. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de ser para uso na medicina.

18. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.

19. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou composição farmacêutica para uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o referido composto ou composição farmacêutica é administrado em combinação com um outro agente terapêutico.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, ou o uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o outro agente terapêutico é para o tratamento de doenças fibróticas, doenças proliferativas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios dermatológicos, e/ou doenças associadas com angiogênese anormal.