

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

(21) **PI0619704-3 A2**

(22) Data de Depósito: 03/11/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/505
C07D 239/02

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DA PROTEÍNA AURORA QUINASE NUMA AMOSTRA BIOLÓGICA, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PROLIFERATIVO E MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2005 US 60/732,951, 04/11/2005 US 60/733,557

(73) Titular(es): Vertex Pharmaceuticals Incorporated

(72) Inventor(es): Alistair Rutherford, Andrew Milier, Chris Davis, Damien Fraysse, Daniel Robinson, Dean Boyall, Hayley Binch, Joanne Pinder, John Studley, Michael Mortimore, Michael O'Donnell, Sharn Ramaya, Simon Everitt

(74) Procurador(es): Paulo Sérgio Scatamburlo

(86) Pedido Internacional: PCT US2006043096 de 03/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/056221 de 18/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DA PROTEÍNA AURORA QUINASE NUMA AMOSTRA BIOLÓGICA, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PROLIFERATIVO E MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER. A presente invenção refere-se a compostos úteis como inibidores de proteínas quinase. A invenção também prevê composições farmacêuticamente aceitáveis compreendendo os compostos e métodos para utilizar os compostos e composições no tratamento de diversas doenças, condições e distúrbios. A invenção também prevê processos para preparar compostos da invenção.

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DA PROTEÍNA AURORA QUINASE NUMA AMOSTRA BIOLÓGICA, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRPIO PROLIFERATIVO E MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER".

5 CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos úteis como inibidores de quinases. A invenção também refere-se a composições farmacologicamente aceitáveis compreendendo os compostos da invenção, a métodos para utilizar os compostos e composições no tratamento de diversos distúrbios, e a processos para a preparação dos compostos.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

A busca por novos agentes terapêuticos vem sendo amplamente amparada nos últimos anos por uma melhor compreensão da estrutura das enzimas e de outras biomoléculas associadas com doenças alvo. Uma importante categoria de enzimas que tem sido objeto de estudos é a proteína quinase.

As proteínas quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma variedade de processos de transdução de sinal dentro da célula. Acredita-se que as proteínas quinase evoluíram a partir de um gene ancestral comum devido à conservação de sua estrutura e função catalítica. Quase todas as quinases contêm um domínio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. As quinases podem ser classificadas em famílias pelos substratos que fosforilam (ex: proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos, etc.). Os padrões ("motifs") sequenciais foram identificados e geralmente correspondem a cada uma dessas famílias de quinase.

Em geral, as proteínas quinase mediam a sinalização intracelular efetuando uma transferência de grupo fosforila de um nucleosídeo trifosfato para um aceptor de proteína envolvido numa via de sinalização. Esses

eventos de fosforilação atuam como chaves moleculares ativadas/desativadas ("on/off") que podem modular ou regular a função biológica de proteína alvo.

- Esses eventos de fosforilação são finalmente ativados em resposta a uma variedade de estímulos extracelulares e outros estímulos. Exemplos de tais estímulos incluem sinais de estresse ambiental e químico (ex: choque osmótico, choque térmico, radiação ultravioleta, endotoxina bacteriana, e H_2O_2), citocinas (ex: interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral α (TNF- α)), e fatores de crescimento (ex: fator estimulante de colônias de macrófagos-granulócitos (GM-CSF) e fator de crescimento fibroblástico (FGF)). Um estímulo extracelular pode afetar uma ou mais respostas celulares relacionadas com crescimento celular, migração, diferenciação, secreção de hormônios, ativação de fatores de transcrição, contração muscular, metabolismo de glicose, controle de síntese protéica, e regulação do ciclo celular.
- Muitas doenças estão associadas com respostas celulares anormais ativadas por eventos mediados pela proteína quinase. Essas doenças incluem doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças ósseas, doenças metabólicas, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, alergias e asma, doença de Alzheimer, e doenças hormônio-relacionadas. Conseqüentemente, há um esforço substancial na química medicinal no sentido de encontrar inibidores da proteína quinase que sejam eficazes como agentes terapêuticos. Porém, considerando a falta de opções de tratamento atualmente disponíveis para a maioria das condições associadas com as proteínas quinase, ainda existe uma grande necessidade de novos agentes terapêuticos que inibam esses alvos de proteína.
- As proteínas Aurora são uma família de três serina/treonina quinases relacionadas (denominadas Aurora-A, -B e -C) que são essenciais para a progressão

através da fase mitótica do ciclo celular. Especificamente, a Aurora-A desempenha um papel crucial na maturação e segregação centrossômica, na formação do fuso mitótico e na segregação constante de cromossomos.

5 A Aurora-B é uma proteína cromossomal transitória ("chromosomal passenger protein") que desempenha um papel central na regulação do alinhamento de cromossomos na placa metafásica, do ponto de controle de montagem do fuso e para a finalização correta da
10 citocinese.

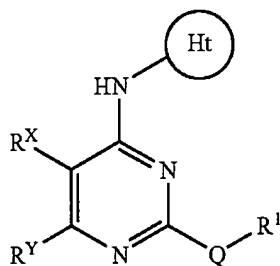
A superexpressão de Aurora-A, -B ou -C foi observada numa categoria de cânceres humanos, inclusive o colorretal, ovariano, gástrico e adenocarcinomas ductais invasivos.

15 Diversos estudos demonstram agora que a depleção ou inibição de Aurora-A ou -B nas linhagens de células cancerosas humanas pelo siRNA, anticorpos negativos dominantes ou anticorpos neutralizantes interrompe o progresso através de mitose com o acúmulo de células
20 com 4N DNA, e, em alguns casos, isso é acompanhado pela endoreduplicação e morte celular.

As proteínas quinase são alvos atrativos e comprovados para novos agentes terapêuticos para tratar uma categoria de doenças humanas, com exemplos de
25 inibidores de quinase incluindo Gleevec® e Tarceva®. As Aurora quinases são alvos especialmente atrativos devido à sua associação com numerosos cânceres humanos e à função que desempenham na proliferação dessas células cancerosas. Existe, portanto, a necessidade de
30 compostos que inibam as proteínas quinase.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê compostos e suas composições farmacêuticamente aceitáveis que são úteis como inibidores das proteínas Aurora quinase. Esses
35 compostos são representados pela fórmula I:



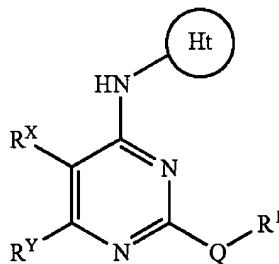
(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde R¹, R^x, R^y, Q e Ht são conforme aqui definido.

Esses compostos e suas composições farmaceuticamente
 5 aceitáveis são úteis para inibir as quinases in vitro,
in vivo, e ex vivo. Tais usos incluem tratar ou
 prevenir uma variedade de doenças, distúrbios ou
 condições, inclusive, porém não restritos a doenças
 autoimunes, doenças inflamatórias, doenças ósseas,
 10 doenças metabólicas, doenças neurológicas e
 neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares,
 alergias e asma, doença de Alzheimer, e doenças
 hormônio-relacionadas. Outros usos incluem o estudo das
 quinases em fenômenos biológicos e patológicos; o
 15 estudo de vias de transdução de sinal intracelular
 mediadas por tais quinases; e a avaliação comparativa
 de novos inibidores de quinase.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção provê um composto da fórmula I:



(I)

ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
 onde:

Ht é tiazol ou pirazol, sendo que cada Ht é
 opcionalmente e independentemente substituído com R² e
 25 R^{2'};

Q é -O-, -NR'-, -S-, ou -C(R')₂;

R^x é T¹-R³ ou L-Z-R³;

R^y é T²-R¹⁰ ou L-Z-R¹⁰;

R¹ é T³-(Anel D);

- 5 O Anel D é um anel monocíclico de 5-7 membros ou um anel bicíclico de 8-10 membros selecionado de um anel arila ou heteroarila, dito anel heteroarila tendo de 1-4 heteroátomos no anel selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo que cada carbono de anel
10 substituível do Anel D é independentemente substituído com oxo, T⁴-R⁵, ou V-Z-R⁵, e cada nitrogênio de anel substituído do Anel D é independentemente substituído com -R⁴;

- cada T, T¹, T², T³, e T⁴ é independentemente uma cadeia
15 de alquilideno C₁₋₄ ou está ausente;

Z é uma cadeia de alquilideno C₁₋₄ ou está ausente;

- L é -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
-N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
-N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
20 -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,
-C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,
-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
-C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

- 25 R² e R^{2'} são independentemente -R, -T-W-R⁶, ou R⁸, ou R² e R^{2'} são tomados conjuntamente com os átomos intervenientes para formar um anel fundido, de 5-8 membros, insaturado ou parcialmente insaturado tendo de 0-3 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio,
30 oxigênio ou enxofre, sendo que cada carbono de anel substituível de dito anel fundido formado por R² e R^{2'} é independentemente substituído com halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, ou -V-R⁶, e cada nitrogênio de anel substituível de dito anel formado por R² e R^{2'} é independentemente
35 substituído com R⁴;

cada R³ e R⁵ é independentemente -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -

$S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ alifático})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$;

5 cada R é hidrogênio, um grupo alifático C_{1-6} , um anel arila C_{6-10} , um anel heteroarila tendo de 5-10 átomos de anel, ou um anel heterociclila tendo de 4-10 átomos de anel, o anel heteroarila ou heterociclila tendo de 1-4 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio, 10 oxigênio ou enxofre, o grupo alifático e cada anel R sendo opcionalmente substituído com R^9 ;

cada R^4 é $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituído);

V é $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, 15 $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $C(R^6)=NN(R^6)-$, 20 $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W é $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)_2OC(O)-$, $-C(R^6)_2OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, 25 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, or $-CON(R^6)-$;

cada R^6 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído, ou dois grupos 30 R^6 no mesmo átomo de nitrogênio são tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio para formar um anel heterociclila ou heteroarila de 4-6 membros opcionalmente substituído;

cada R^7 é independentemente hidrogênio ou um grupo 35 alifático C_{1-6} opcionalmente substituído, ou dois R^7 no mesmo nitrogênio são tomados conjuntamente com o nitrogênio para formar um anel heterociclila ou

heteroarila de 5-8 membros opcionalmente substituído;

cada R^8 é halogênio, $-CN$, ou $-NO_2$;

cada R^9 é $-R'$, $-halo$, $-OR'$, $-C(=O)R'$, $-CO_2R'$, $-COCOR'$,

5 $COCH_2COR'$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-SR'$, $-N(R')_2$,
 $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-OC(=O)R'$, $-N(R')COR'$,
 $-N(R')CO_2(C_{1-6} \text{ aliphatic})$, $-N(R')N(R')_2$, $-C=NN(R')_2$,
 $-C=N-OR'$, $-N(R')CON(R')_2$, $-N(R')SO_2N(R')_2$, $-N(R')SO_2R'$,
 or $-OC(=O)N(R')_2$;

10 cada R^{10} é um anel heterocíclico de 4 membros contendo
 de 1-2 heteroátomos selecionados de O, NR^{11} , e S; cada
 R^{10} é opcionalmente substituído com 0-3 ocorrências de
 J;

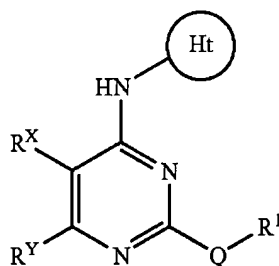
cada J é independentemente $-halo$, $-OR$, oxo, alifático
 C_{1-6} , $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$,
 15 $S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$,
 $OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ aliphatic})$,
 $-N(R^4)N(R^4)_2$, $=NN(R^4)_2$, $=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$,
 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$; ou

20 2 grupos J, no mesmo átomo ou em átomos diferentes,
 juntamente com o átomo(s) ao qual estão ligados, formam
 um anel de 3-8 membros, saturado, parcialmente saturado
 ou insaturado tendo de 0-2 heteroátomos selecionados de
 O, N, ou S;

25 cada R^{11} é $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente
 substituído), $-CON(R^7)_2$, ou $-SO_2R^7$;

cada R' é independentemente hidrogênio ou um grupo
 alifático C_{1-6} opcionalmente substituído com 0-4
 ocorrências de NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático C_{1-4})
 30 $_2$, halogênio, alifático C_{1-4} , OH , O (alifático C_{1-4}),
 NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), O (haloalifático C_{1-4}),
 ou haloalifático C_{1-4} ; ou, dois R' , juntamente com o(s)
 átomo(s) ao(s) qual(ais) está(ão) ligados, formam um
 carbociclila ou heterociclila de 3-6 membros
 opcionalmente substituído.

35 Em algumas concretizações, a presente invenção provê um
 composto de fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:
Ht é tiazol ou pirazol, onde cada anel é opcional e independentemente substituído com R^2 e $R^{2'}$;

5 Q é -O-, -NR'-, -S-, ou -C(R')₂-;

R^X é H, alifático C₁₋₆, NO₂, CN, halo, NH₂, N(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, O(alifático C₁₋₄), OH, ou -N(C=O)(alifático C₁₋₄); onde dito alifático é opcionalmente substituído com 1-3 fluoro;

10 R^Y é T²-R¹⁰ ou L-Z-R¹⁰;

R^1 é T³-(Anel D);

O Anel D é um anel arila ou heteroarila monocíclico de 5-7 membros, onde dito heteroarila possui de 1-4 heteroátomos de anel selecionados de O, N ou S; o Anel

15 D pode ser opcionalmente fundido com o Anel D';

O Anel D' é um anel de 5-8 membros, aromático, parcialmente saturado ou totalmente insaturado contendo de 0-4 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

20 cada carbono de anel substituível do Anel D e do Anel D' é independentemente substituído com oxo, T⁴-R⁵, ou V-Z-R⁵;

cada nitrogênio de anel substituível do Anel D e do Anel D' é independentemente substituído com -R⁴;

25 cada T, T³, e T⁴ é independentemente uma cadeia de alquilideno C₁₋₄ ou está ausente;

Z é uma cadeia de alquilideno C₁₋₄ ou está ausente;

L é -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
-N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,

30 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
-C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,

-C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

5 T² está independentemente ausente ou é uma cadeia de alquilideno C₁₋₁₀ alkylidene, onde até seis unidades C da cadeia de alquilideno são opcionalmente substituídas com -O-, -C(=O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-, ou -N(R⁴)-; T² é opcionalmente substituído com 0-6 grupos J^T;

10 R² e R^{2'} são independentemente -R, -T-W-R⁶, ou R⁸, ou R² e R^{2'} são tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel fundido, de 5-8 membros, insaturado ou parcialmente insaturado tendo de 0-3 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio,
 15 oxigênio, ou enxofre, onde cada carbono de anel substituível de dito anel fundido formado por R² e R^{2'} é independentemente substituído com R⁴;

R⁵ é -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂,
 20 -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, ou -OC(=O)N(R⁷)₂;

cada R é hidrogênio, um grupo alifático C₁₋₁₀, um anel arila C₆₋₁₀, um anel heteroarila tendo de 5-10 átomos de
 25 anel, ou um anel heterociclila tendo de 4-10 átomos de anel, o anel heteroarila ou heterociclila tendo de 1-4 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, o grupo alifático e cada R sendo opcionalmente substituído com 0-6 R⁹;

30 cada R⁴ é -R⁷, -COR⁷, -CO₂(alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído), -CON(R⁷)₂, ou -SO₂R⁷;

V é -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
 35 -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, C(R⁶)=NN(R⁶)-,

$-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W é $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 5 $-C(R^6)_2OC(O)-$, $-C(R^6)_2OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, ou $-CON(R^6)-$;

cada R^6 é independentemente hidrogênio ou alifático C_{1-6}
 10 opcionalmente substituído com 0-3 J^6 ; ou dois grupos R^6
 no mesmo átomo de nitrogênio são tomados conjuntamente
 com o átomo de nitrogênio para formar um anel
 heterociclila ou heteroarila de 4-8 membros; onde dito
 anel heterociclila ou heteroarila é opcionalmente
 15 substituído com 0-4 J^6 ;

cada R^7 é independentemente hidrogênio; alifático C_{1-6} ;
 um heteroarila de 5 membros contendo de 0-4
 heteroátomos selecionados de O, N ou S; ou fenila; cada
 R^7 é opcionalmente substituído com 0-3 J^7 ; ou dois R^7 no
 20 mesmo nitrogênio são tomados conjuntamente com o
 nitrogênio para formar um anel heterociclila ou
 heteroarila de 4-8 membros opcionalmente substituído;
 onde dito anel heterociclila ou heteroarila é
 opcionalmente substituído com 0-4 J^7 ;

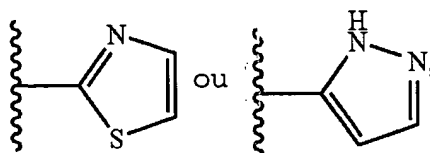
25 cada R^8 é halogênio, $-CN$, ou $-NO_2$;

cada R^9 é $-R'$, $-halo$, $-OR'$, $-C(=O)R'$, $-CO_2R'$, $-COCOR'$,
 $COCH_2COR'$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-SR'$, $-N(R')_2$,
 $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-OC(=O)R'$, $-N(R')COR'$,
 $-N(R')CO_2(\text{alifático } C_{1-6})$, $-N(R')N(R')_2$, $-N(R')CON(R')_2$,
 30 $-N(R')SO_2N(R')_2$, $-N(R')SO_2R'$, $-OC(=O)N(R')_2$, $=NN(R')_2$,
 $=N-OR'$, $=NR'$, ou $=O$;

cada R^{10} é um anel heterocíclico de 4 membros contendo
 1 heteroátomo selecionado de O, NR^{11} , e S; cada R^{10} é
 opcionalmente substituído com 0-6 ocorrências de J;

35 cada J e J^T é independentemente R, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$,
 $-CO_2R$, $-COCOR$, $COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$,
 $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$,

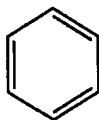
- N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, =NN(R⁴)₂, =N-OR, =NR', =O, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, -OC(=O)N(R⁷)₂, ou -OP(=O)(OR'')₂; ou
- cada J⁶ e J⁷ é independentemente NH₂, NH(alifático C₁₋₄),
 5 N(alifático C₁₋₄)₂, halogênio, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), ou haloalifático C₁₋₄;
- 2 grupos J ou J^T, no mesmo átomo ou em átomos diferentes, juntamente com o(s) átomo(s) ao qual(quais)
 10 cada conjunto de J ou J^T estão ligados, formam um anel de 3-8 membros saturado, parcialmente saturado ou insaturado tendo de 0-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; onde 1-4 átomos de hidrogênio no anel formado pelos 2 grupos J ou J^T é opcionalmente substituído com
 15 halo, alquila C₁₋₃, ou -O(alquila C₁₋₃); onde dito alquila C₁₋₃ é opcionalmente substituído com 1-3 flúor; ou
- dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo no anel formado pelos 2 grupos J ou J^T são opcionalmente
 20 substituídos com oxo;
- cada R¹¹ é -R⁷, -COR⁷, -CO₂(alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído) -CON(R⁷)₂, ou -SO₂R⁷;
- cada R' é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído com 0-4
 25 ocorrências de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halogênio, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), CONH₂, CONH(alifático C₁₋₄), CON(C₁₋₄alifático)₂, O(haloalifático C₁₋₄), ou haloalifático C₁₋₄; ou, dois R', juntamente com o(s)
 30 átomo(s) ao(s) qual estão ligados formam =O, um carbocíclica ou heterociclila de 3-6 membros opcionalmente substituído;
- cada R'' é independentemente H ou alquila C₁₋₂.
- Em algumas concretizações, Ht é



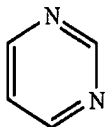
onde cada anel é opcionalmente e independentemente substituído com R^2 e $R^{2'}$.

Em algumas concretizações, Q é heteroátomo selecionado de -O-, -NR'- ou -S-. Em algumas concretizações, Q é -NR'- ou -S-. Em algumas concretizações, Q é -NR'- ou -O-. Em algumas concretizações, Q é -S-. Em outra concretização, é -O-. Em outras concretizações ainda, Q é -NR'-.

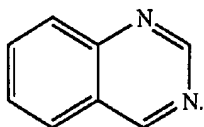
- 10 Em algumas concretizações, R^1 é T^3 -(Anel D);
Em algumas concretizações, o Anel D é um arila ou heteroarila de 5-7 membros opcionalmente substituído. Em outras concretizações, o Anel D é um arila ou heteroarila de 8-10 membros opcionalmente substituído.
- 15 Em algumas concretizações, o Anel D é um anel arila de 5-10 membros opcionalmente substituído. Em outras concretizações, o Anel D é um anel heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído. Em algumas concretizações, o Anel D é um anel arila ou heteroarila
- 20 monocíclico de 5-6 membros. Em algumas concretizações, o Anel D' é fundido com o anel D. Em algumas concretizações, o Anel D é fenila. Em algumas concretizações, o Anel D' é fenila ou imidazol. Em algumas concretizações, o anel bicíclico formado pela
- 25 fusão do Anel D' e do Anel D (Anel D-D') é naftila, benzimidazol, quinolina, ou isoquinolina. Em outras concretizações, o Anel D-D' é benzimidazol, isoquinolina, quinolina ou isoindolinona.
- Conforme é entendido por um habilitado na técnica, quando dois anéis são fundidos, os dois anéis compartilham dois átomos adjacentes e também a ligação ou ligações entre os átomos adjacentes. Por exemplo, fenila fundido com pirimidina poderia formar quinazolina.



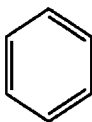
fundido com



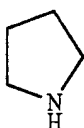
poderia formar



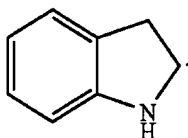
Fenila fundido com pirrolidina poderia formar indolina.



5 fundido com

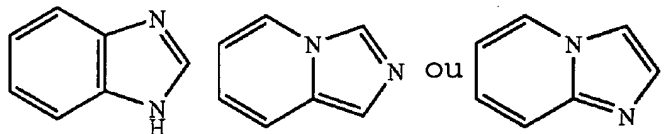


poderia formar



O anel fundido pode ser girado em qualquer orientação quimicamente estável. Por exemplo, um fenila fundido com um imidazol poderia formar um de três possíveis

10 compostos:



Em algumas concretizações, o Anel D é monosubstituído na posição 4 com T^4-R^5 ou $V-Z-R^5$. Em algumas concretizações, o Anel D é opcionalmente substituído na posição 4 com $V-Z-R^5$. Em algumas concretizações, V é -

15 $N(R^6)CO-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-O-$, $-N(R^6)-$, ou $-N(R^6)SO_2-$. Em outras concretizações, V é $-N(R^6)CO-$ ou $-C(O)N(R^6)-$.

Em algumas concretizações, T^3 está ausente.

Em outras concretizações, T^3 é uma cadeia de

alquilideno C_{1-4} .

Em outras concretizações, T^2 é uma cadeia de alquilideno C_{1-10} , onde até seis unidades C da cadeia de alquilideno são opcionalmente substituídas com -O-, -C(=O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-, ou -N(R⁴)-.

Em algumas concretizações, Z é uma cadeia de alquilideno C_{1-4} . Em outras concretizações, Z está ausente.

Em certas concretizações, os substituintes em R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados de R⁹.

Em outra concretização, o grupo alifático opcionalmente substituído de R⁶ é um grupo alifático C_{1-4} .

Em outra concretização, R² é H ou alifático C_{1-6} (que é não substituído em certas concretizações).

Em outra concretização, R² é H ou alifático C_{1-3} (que é não substituído em certas concretizações).

Em outra concretização, R^{2'} é H ou alifático C_{1-3} (que é não substituído em certas concretizações).

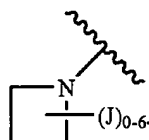
Em algumas concretizações, R² é alifático C_{1-6} e R^{2'} é H.

Em uma concretização, R^x é -R, halogênio, -NO₂, -CN, -CO₂R, -OR, ou -SR.

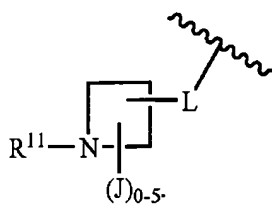
Em outra concretização, R^x é H, halogênio, -NO₂, ou -CN.

Em outra concretização, R^x é H ou F. Em algumas concretizações, R^x é H.

Em uma concretização, R^y é T²-T¹⁰. Em algumas concretizações, T² está ausente. Em outras concretizações, R¹⁰ é um anel heterocíclico de 4 membros opcionalmente substituído contendo 1 heteroátomo. Em algumas concretizações, R¹⁰ é uma azetidina opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R^y é representado pela fórmula i:

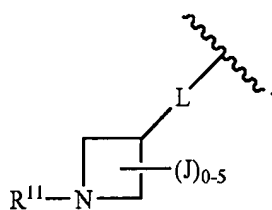


Em outra concretização, R^Y é $L-Z-R^{10}$. Em algumas concretizações, L é $-O-$, $-N(R^6)-$, ou $-S-$. Em algumas concretizações, Z é uma cadeia de alquilideno C_{1-4} . Em outras concretizações, Z está ausente. Em algumas concretizações, R^Y é representado pela fórmula ii-a:



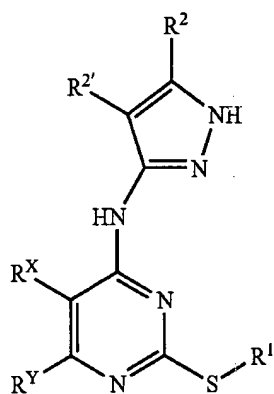
ii-a

Em outras concretizações, R^Y é representado pela fórmula ii-b:



ii-b.

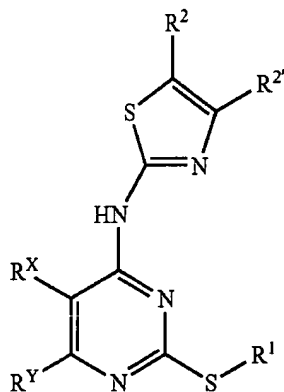
- 10 Em algumas concretizações, R^{11} é H. Em outras concretizações, R^{11} é um grupo alifático opcionalmente substituído. Em outras concretizações ainda, R^{11} é $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituído), $-CON(R^7)_2$, ou $-SO_2R^7$.
- 15 Em uma concretização, um composto da presente invenção é representado pela fórmula Ia:



Ia

onde as variáveis são conforme aqui definidas.

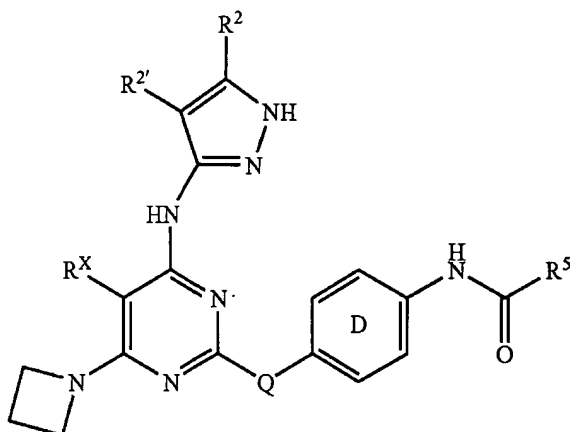
Em uma concretização, um composto da presente invenção é representado pela fórmula Ib:



Ib

onde as variáveis são conforme aqui definidas.

- 5 Em uma concretização da fórmula Ib, $R^{2'}$ é hidrogênio.
Em uma concretização, um composto da presente invenção é representado pela fórmula II-a:

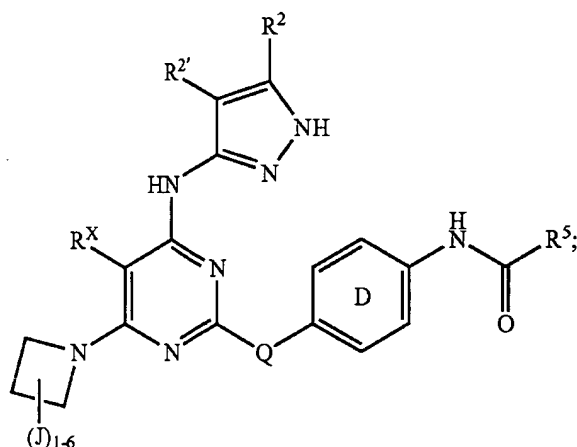


IIa

onde

- 10 R^2 , $R^{2'}$, R^X , and Q, são conforme aqui definidos;
O Anel D é um arila ou heteroarila de 6 membros; e
 R^5 é um arila C_{6-10} opcionalmente substituído com R^9 .
Em algumas concretizações, o Anel D é fenila.
Em outras concretizações, R^5 é fenila opcionalmente
15 substituído com R^9 . Em algumas concretizações, dito
fenila é substituído na posição orto com R^9 . Em algumas
concretizações, R^9 é halogênio, CF_3 , alquila C_{1-3} ,
-S-(alquila C_{1-3}), ou OCF_3 .
Em outra concretização, um composto da presente

invenção é representado pela fórmula II-b:



II-b;

onde

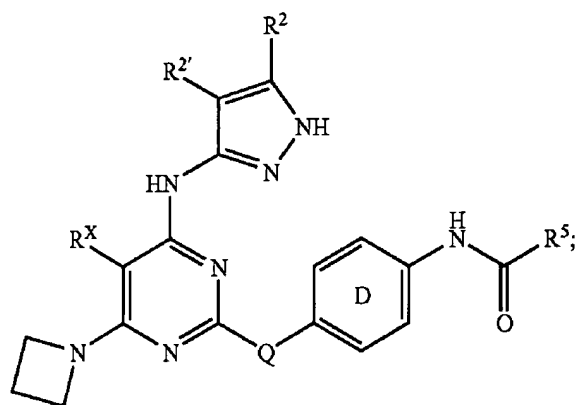
R^2 , $R^{2'}$, R^X , Q , e J são conforme aqui definidos;

- 5 O Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R^5 é um arila C_{6-10} opcionalmente substituído com R^9 .

Em algumas concretizações, o Anel D é fenila.

- Em outras concretizações, R^6 é fenila opcionalmente substituído com R^9 . Em algumas concretizações, dito fenila é substituído com R^9 . Em algumas concretizações, dito fenila é substituído na posição orto com R^9 . Em algumas concretizações, R^9 é halogênio, CF_3 , alquila C_{1-3} , $-S-(\text{alquila } C_{1-3})$, ou OCF_3 . Em outras concretizações, J é alquila C_{1-4} , alquila C_{3-6} $O(C\text{-alquila}_{1-34})$, OH , CN , ou F . Em outras concretizações, J é CH_3 , OCH_3 , $O(CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, OH , CN , ou F .

- Em outra concretização ainda, um composto da presente invenção é representado pela fórmula II-c:



II-c;

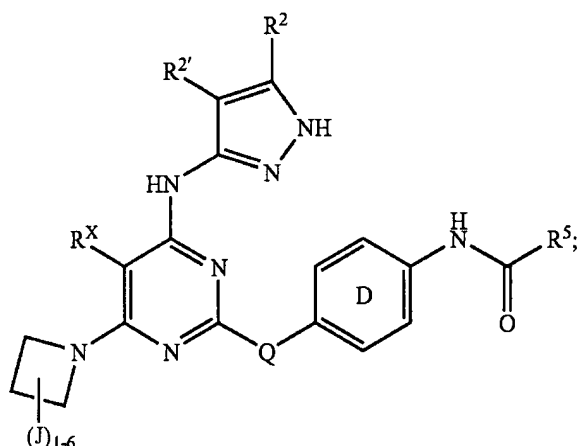
onde:

R², R^{2'}, R^X, e Q, são conforme aqui definidos;

o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros
5 contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N, ou S; e
R⁵ é um alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído com R⁹.

Em algumas concretizações, R⁵ é opcionalmente
substituído com 1-6 grupos halogênio. Em algumas
concretizações, 1-3 grupos halogênio. Em algumas
10 concretizações, dito halogênio é fluoro.

Em outra concretização, um composto da presente
invenção é representado pela fórmula II-d:



II-d;

R², R^{2'}, R^X, Q, e J são conforme aqui definido;

15 O Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros
contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N, ou S; e
R⁵ é alquila C₁₋₆ ou cicloalifático C₃₋₆, onde dito
alquila C₁₋₆ ou cicloalifático C₃₋₆ é opcionalmente
substituído com 0-6 R⁹.

Em algumas concretizações, o Anel D é fenila.

Em algumas concretizações, R^5 é substituído com 1-6 R^9 .

Em algumas concretizações, R^9 é halogênio. Em outras concretizações, R^9 é CF_3 .

- 5 Em algumas concretizações, a azetidina de fórmula II-d é substituída com 1-2 grupos J onde J é selecionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-6} , halogênio, OH, OR, NH_2 , $NH(C_{1-6})$, $N(C_{1-6})_2$, CN ou um heterociclila de 4-7 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N
10 e S.

Em algumas concretizações, dito grupo heterociclila é um heterociclila de 3-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S. Em algumas concretizações, dito heterociclila é azetidina,
15 morfolina, piperidina, piperazina, ou pirrolidina.

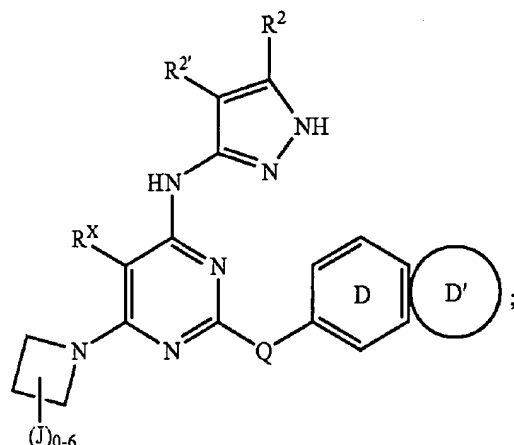
Em algumas concretizações, a azetidina de fórmula II-d é mono-substituída com um heterociclila de 4-7 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N e S.

- Em outras concretizações, a azetidina de fórmula II-d é
20 substituída com 2 grupos J. Em algumas concretizações, J é selecionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-6} , ou halogênio. Em algumas concretizações, J é cicloalifático C_3 .

Em outras concretizações, a azetidina de fórmula II-d é
25 substituído com dois grupos J; um heterociclila de 4-7 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N e S; e um grupo alquila C_{1-3} . Em algumas concretizações, dito grupo alquila C_{1-3} é metila.

Em algumas concretizações, o heterociclila de 4-7
30 membros é ligado à azetidina via átomo de nitrogênio. Em algumas concretizações, o heterociclila de 4-7 membros é ligado à posição 3 da azetidina. Em algumas concretizações, dito heterociclila é azetidina, morfolina, piperidina, piperazina, ou pirrolidina.

- 35 Em algumas concretizações, o halogênio de J é fluoro. Em outra concretização, um composto da presente invenção é representado pela fórmula II-e:



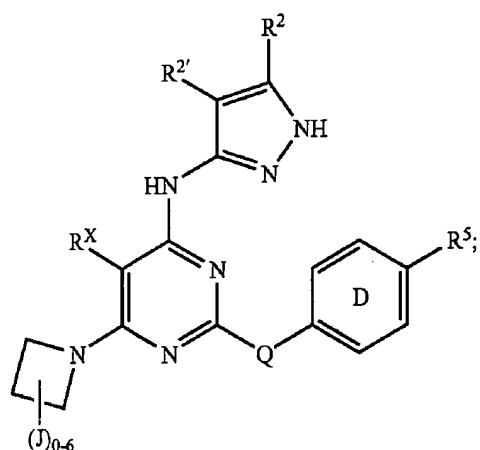
II-e;

R², R^{2'}, R^x, Q, J, e o Anel D' são conforme aqui definidos;

O Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros
5 contendo de 1-2 heteroátomos selecionados de O, N, ou S; e

R⁵ é alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, ou halogênio, onde dito alifático C₁₋₆ ou cicloalifático C₃₋₆ é opcionalmente substituído com R⁹. Em algumas
10 concretizações, R⁹ é halogênio. Em outras concretizações, o Anel D' é fenila, um heteroarila de 5-6 membros, ou um heterociclila de 5-6 membros; onde dito heteroarila ou heterociclila contém de 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S. Em outras
15 concretizações ainda, a azetidina da fórmula II-e é substituída com 1-2 grupos J onde J é selecionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, halogênio, OH, OR, NH₂, NH(C₁₋₆), N(C₁₋₆)₂, CN, ou um heterociclila de 4-7 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N
20 e S. Em algumas concretizações, D-D' é benzimidazol, isoquinolina, quinolina, ou isoindolinona.

Em outra concretização ainda, um composto da presente invenção é representado pela fórmula II-f:



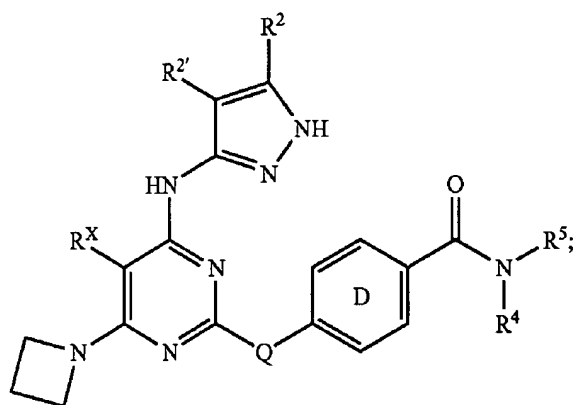
II-f;

onde

R^2 , $R^{2'}$, R^X , Q , J , e o Anel D são conforme aqui definidos;

- 5 O Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R^5 é um anel arila C_{6-10} , um anel heteroarila tendo de 5-10 átomos de anel, ou um anel heterociclila tendo de 4-10 átomos de anel, o anel heteroarila ou
- 10 heterociclila tendo de 1-4 heteroátomos de anel, selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Em uma concretização, um composto da presente invenção é representado pela fórmula II-g:



II-g;

- 15 onde

R^2 , $R^{2'}$, R^X , Q , J , R^4 , e o Anel D são conforme aqui definidos;

O Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros contendo de 1-2 heteroátomos selecionados de O, N, ou

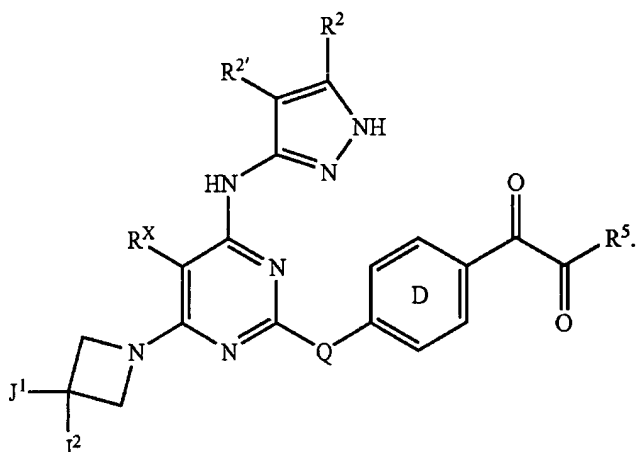
S; e

R⁵ é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído com R⁹.

Em algumas concretizações, Q é O, -NR'-, ou S.

Em algumas concretizações, Q é O ou S; em algumas
5 concretizações, Q é S.

Em outra concretização, um composto da presente invenção é representado pela fórmula II-h:



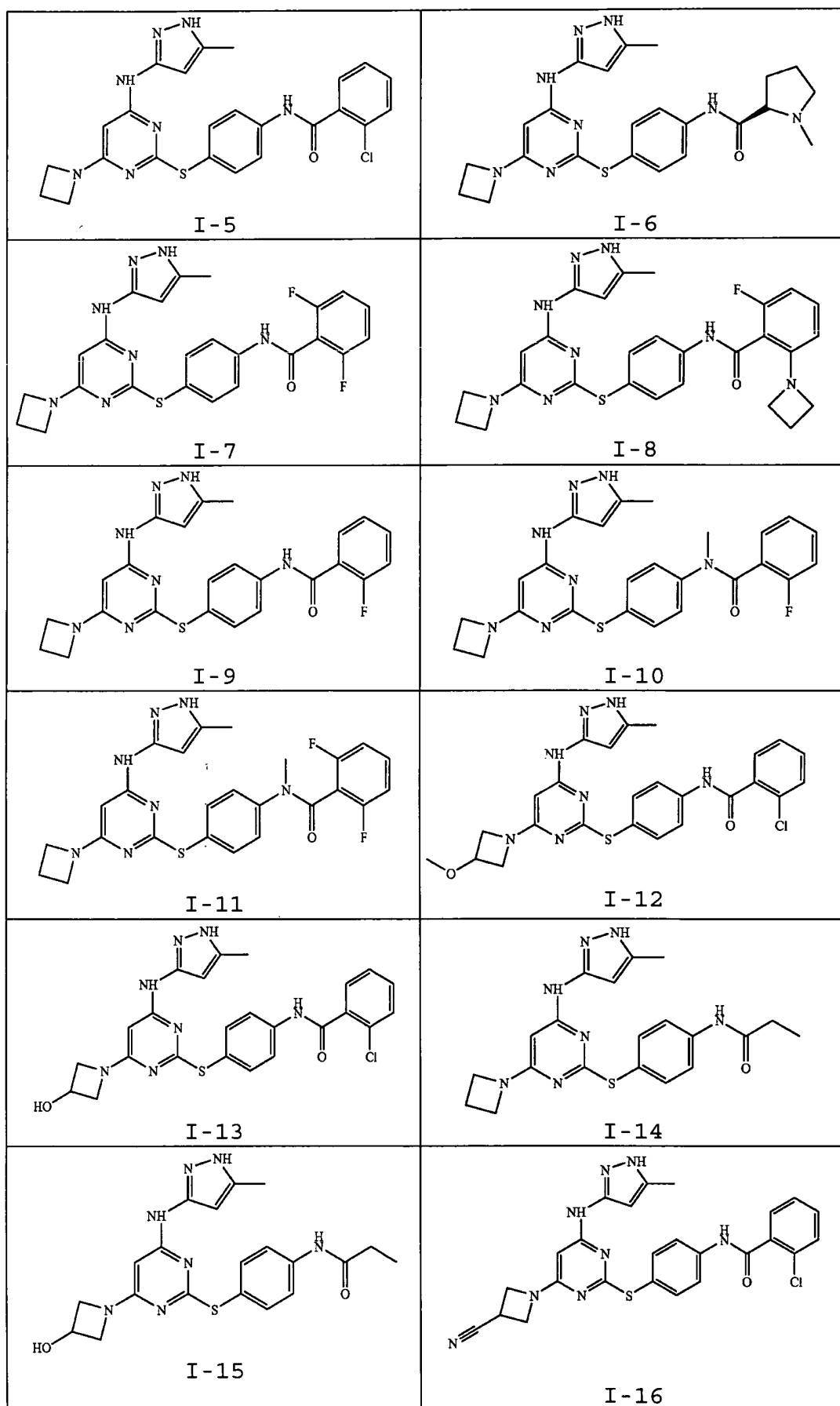
II-h.

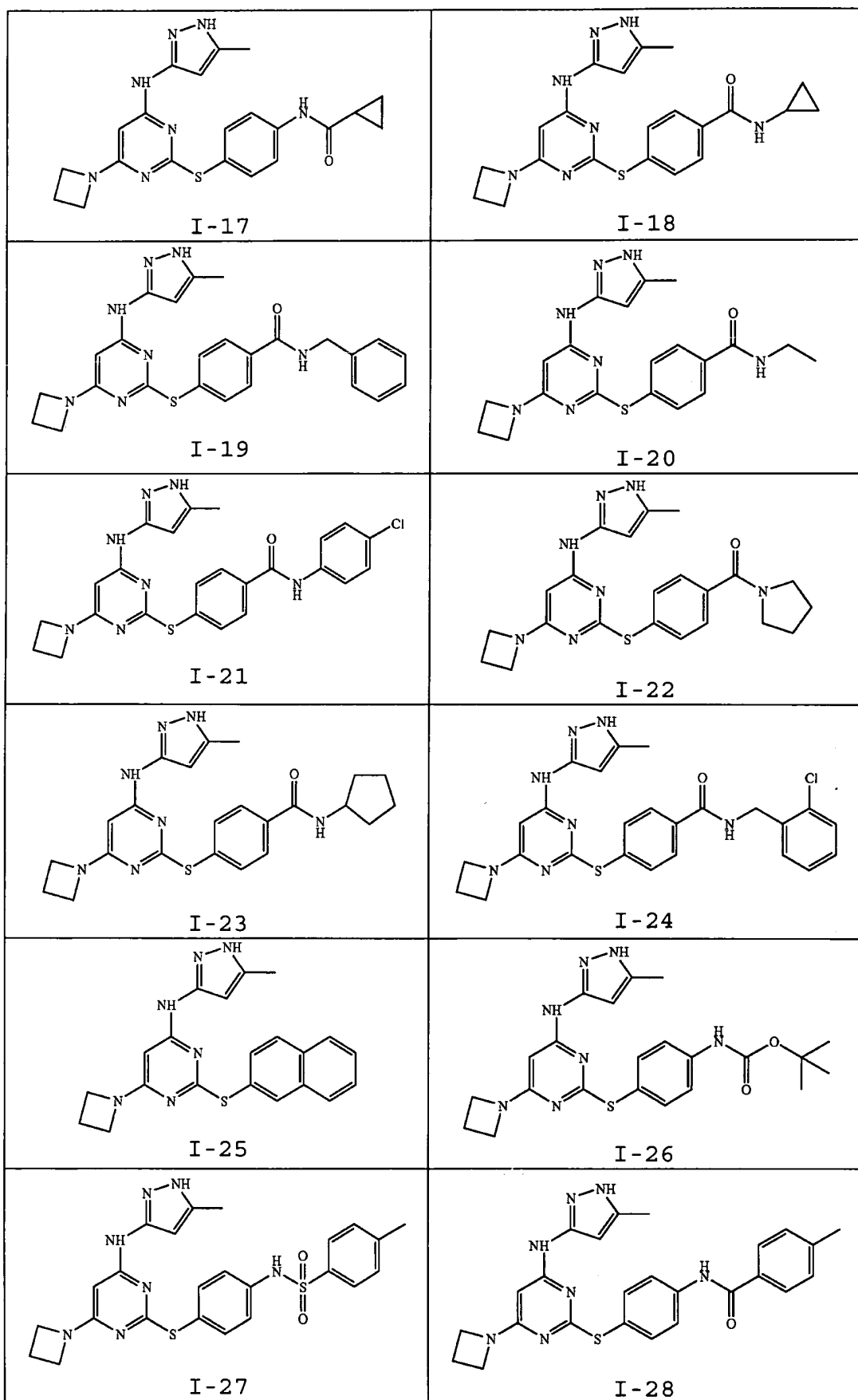
Em algumas concretizações, as variáveis são conforme
10 representadas nos compostos da Tabela 1 ou Tabela 2.

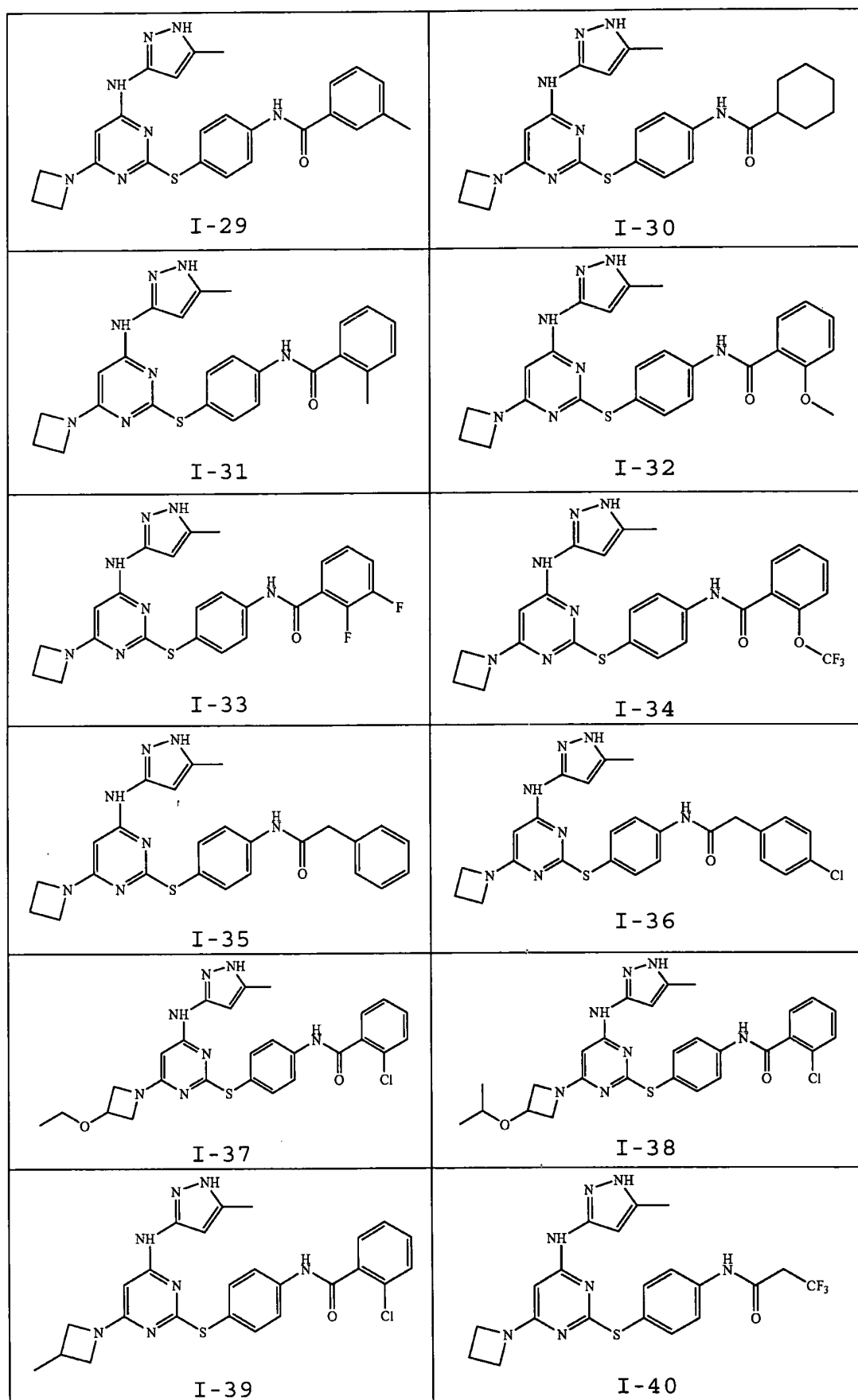
Em uma concretização, a presente invenção inclui um composto selecionado da Tabela 1 (ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo):

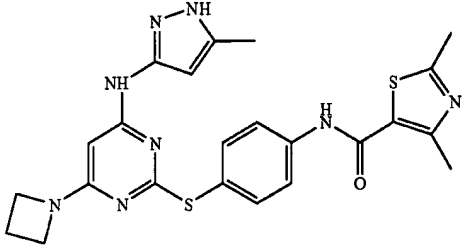
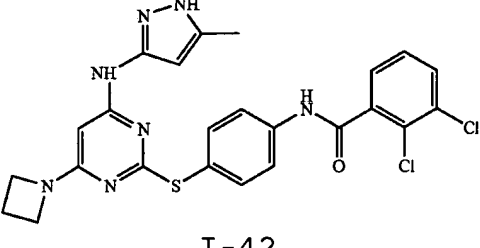
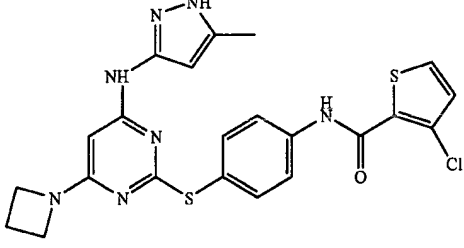
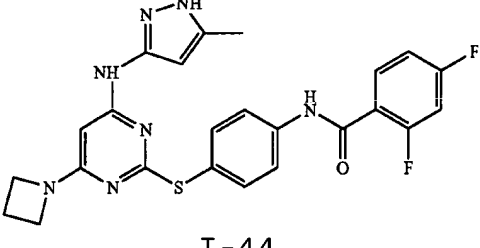
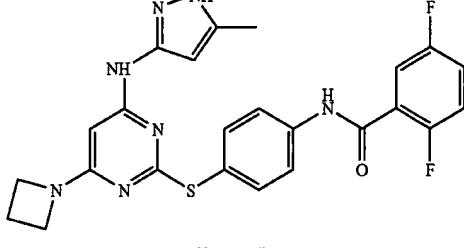
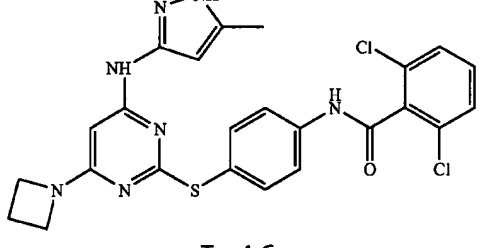
Tabela 1

I-1	I-2
I-3	I-4



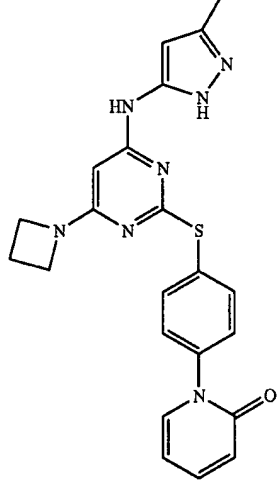
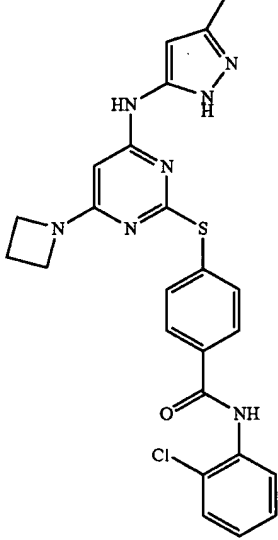


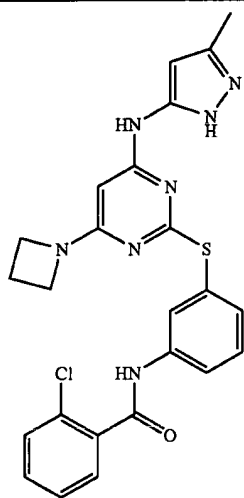


 I-41	 I-42
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46

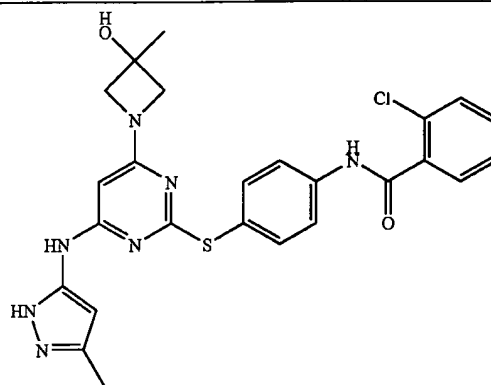
Em outra concretização, a presente invenção inclui um composto selecionado da Tabela 2 (ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo):

Tabela 2

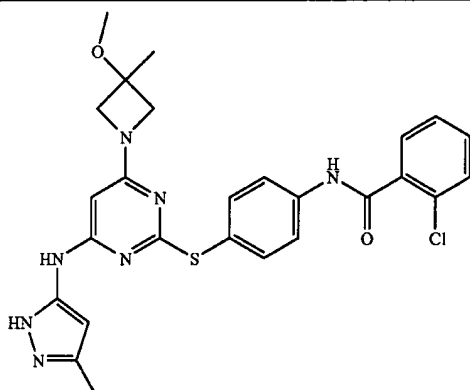
 I-47	 I-48
---	--



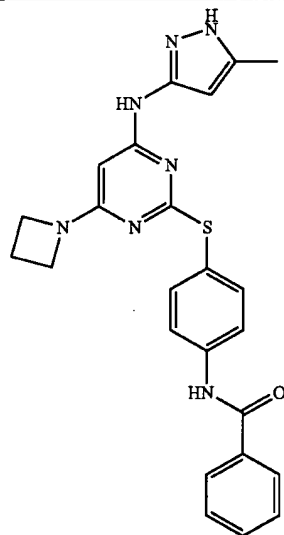
I-49



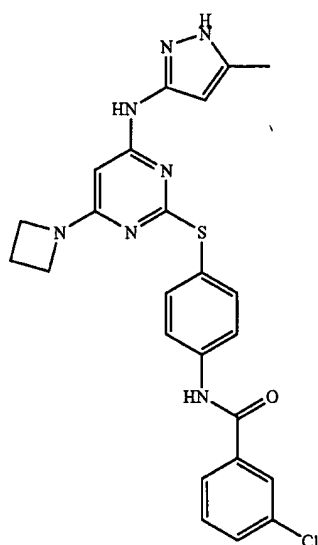
I-50



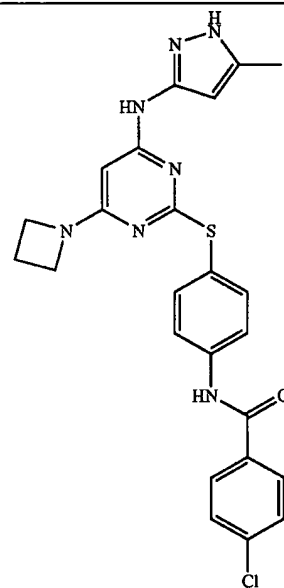
I-51



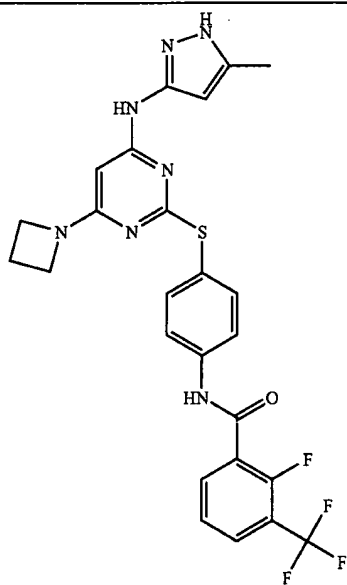
I-52



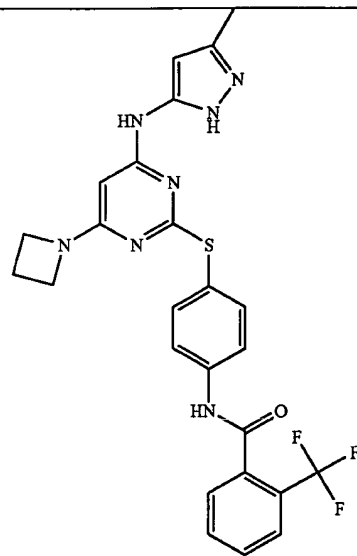
I-53



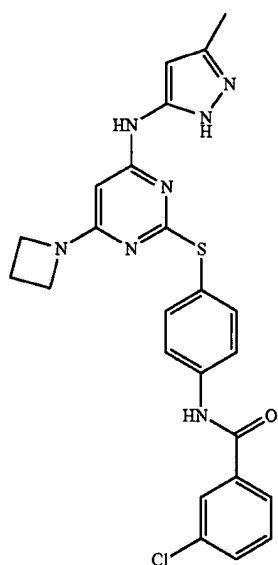
I-54



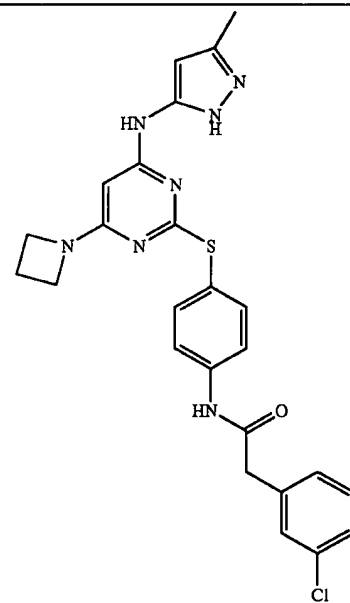
I-55



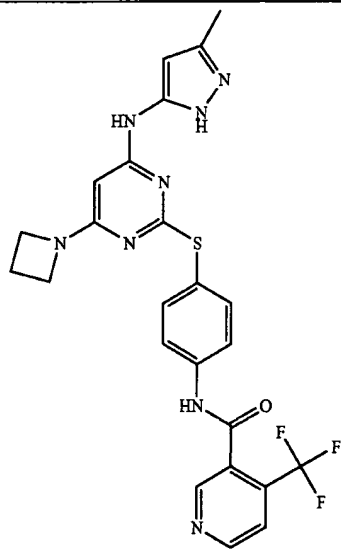
I-56



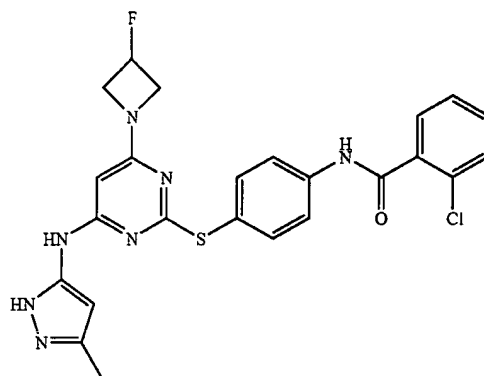
I-57



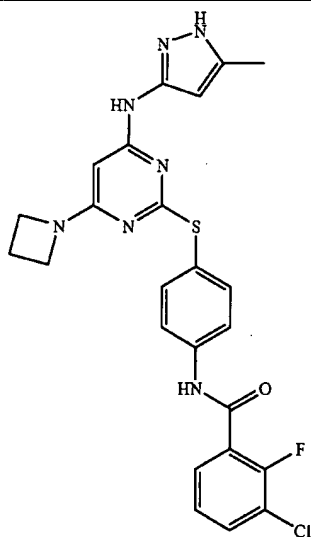
I-58



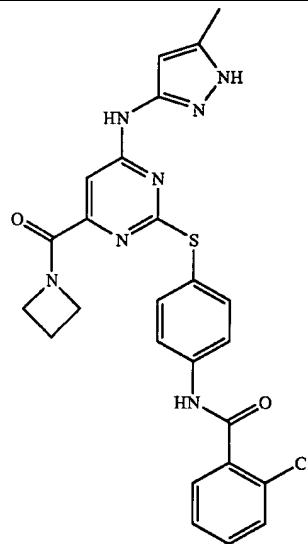
I-59



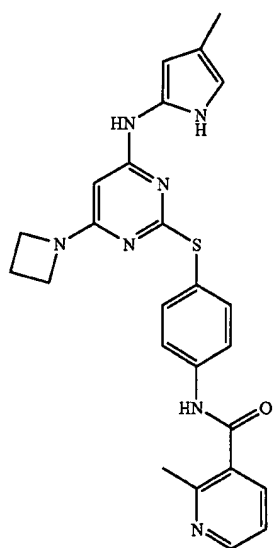
I-60



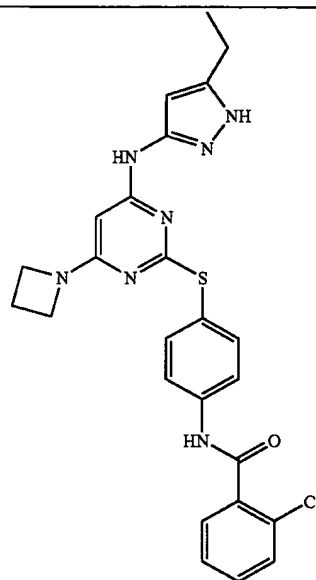
I-61



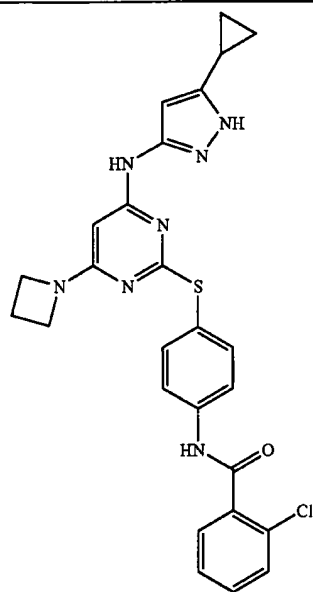
I-62



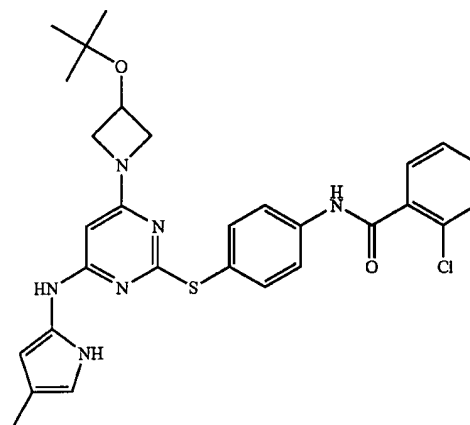
I-63



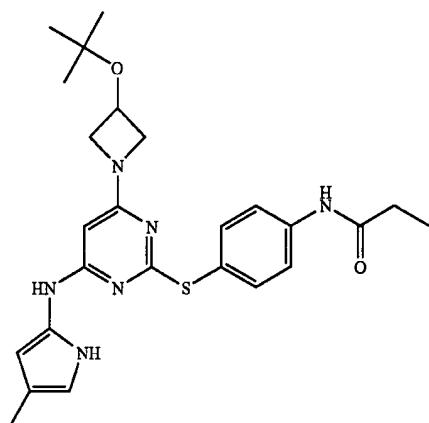
I-64



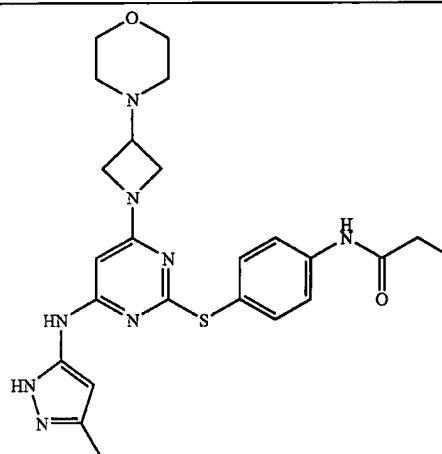
I-65



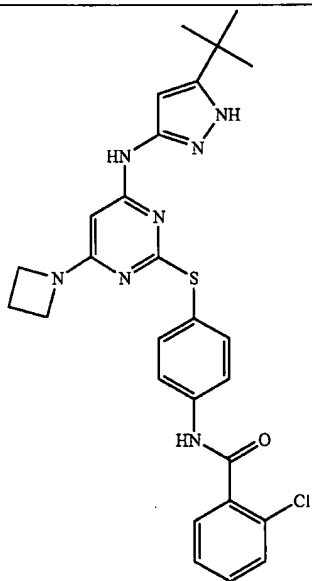
I-66



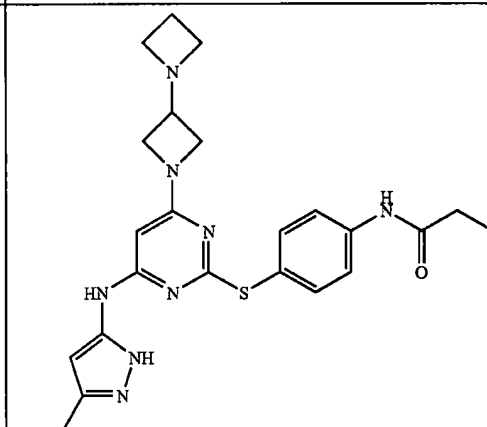
I-67



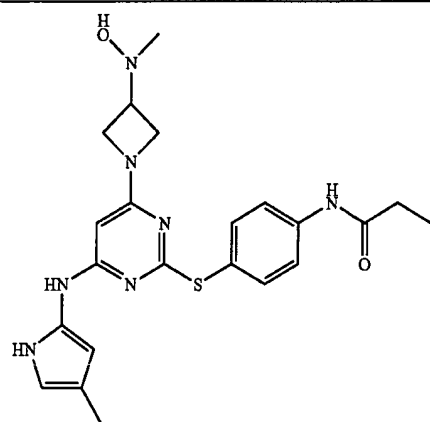
I-68



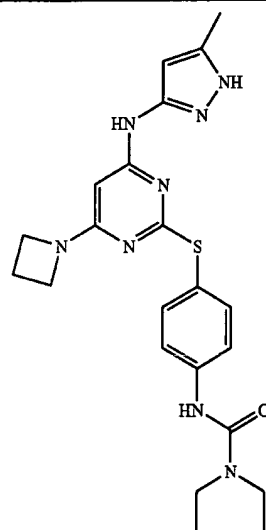
I-69



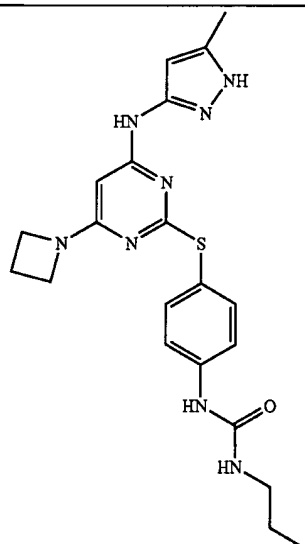
I-70



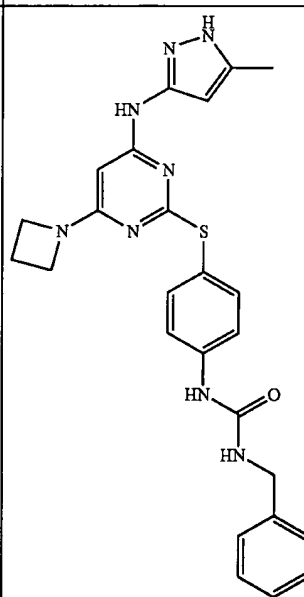
I-71



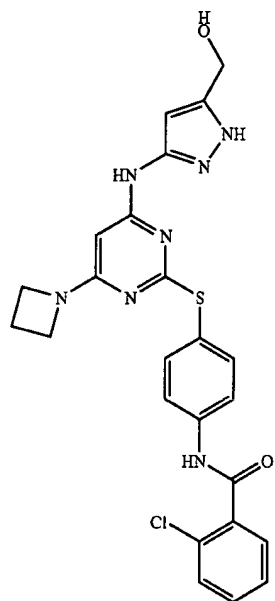
I-72



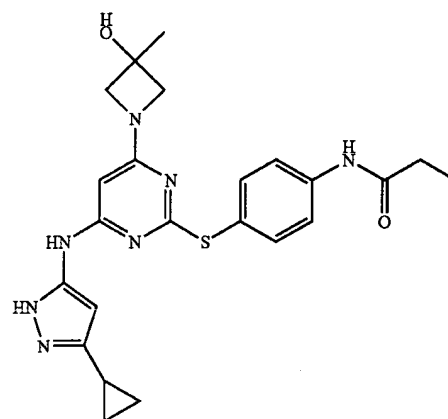
I-73



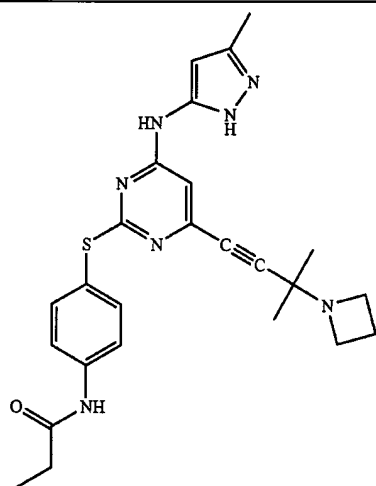
I-74



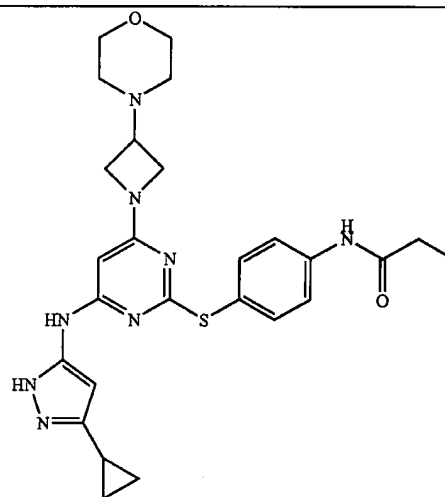
I-75



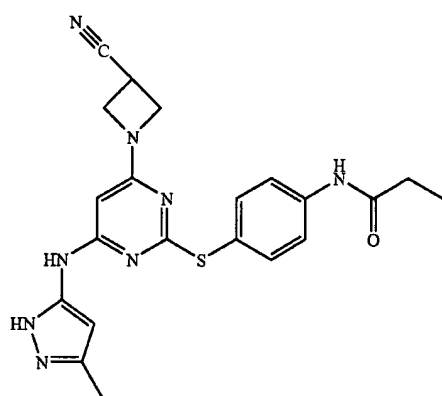
I-76



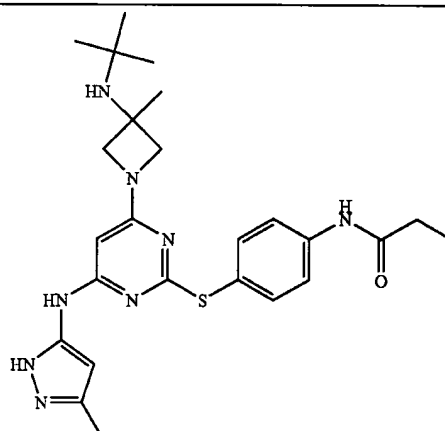
I-77



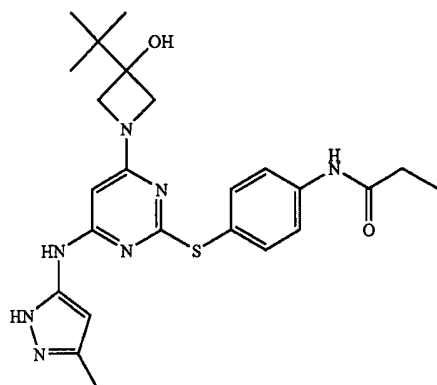
I-78



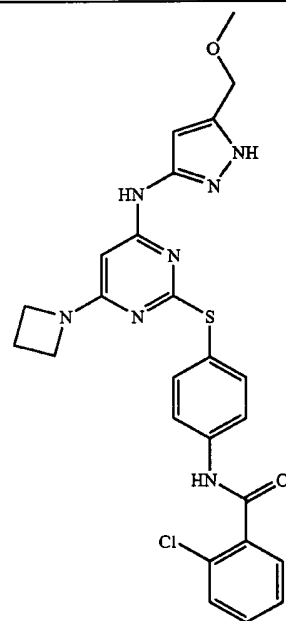
I-79



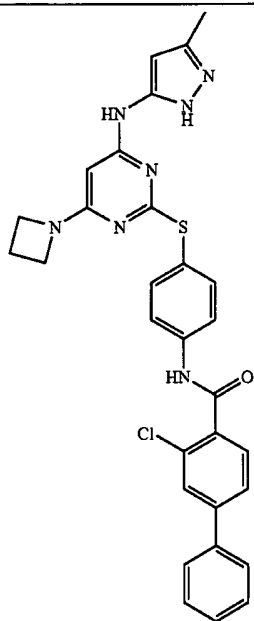
I-80



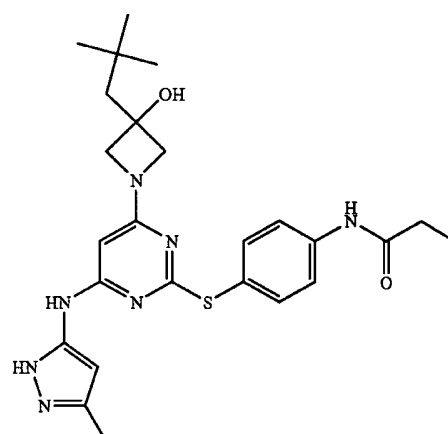
I-81



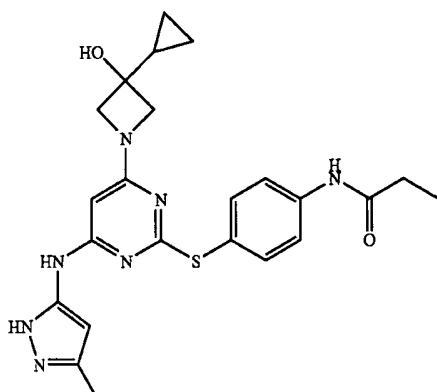
I-82



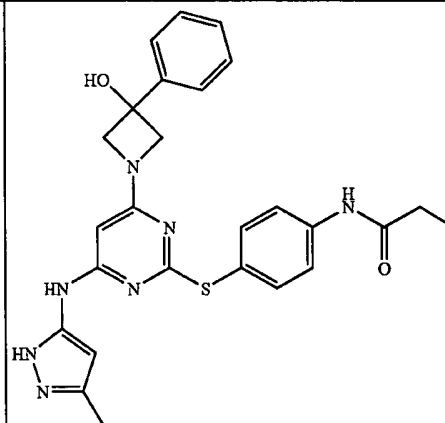
I-83



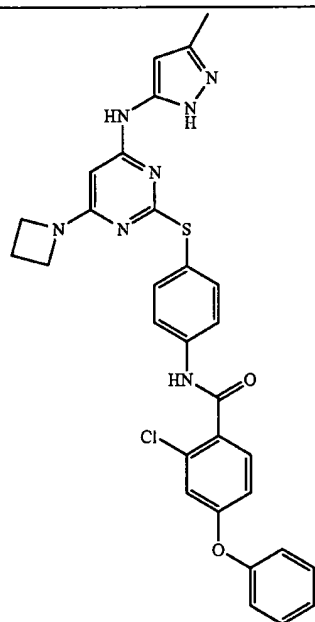
I-84



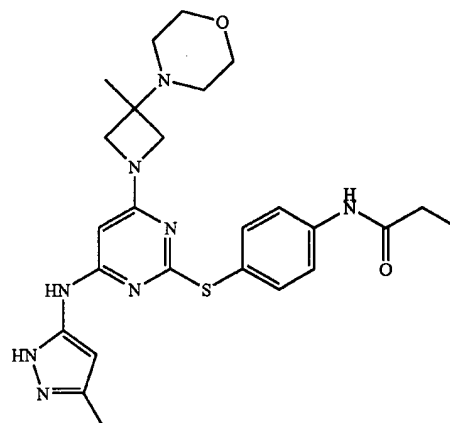
I-85



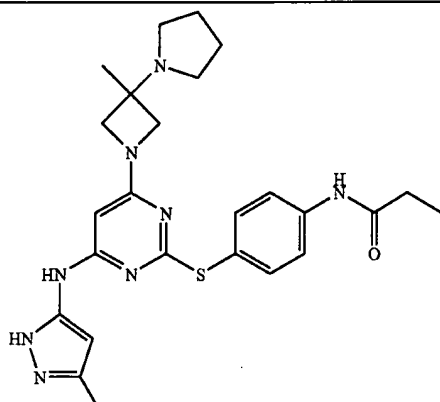
I-86



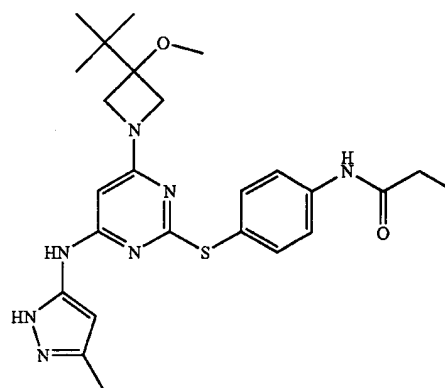
I-87



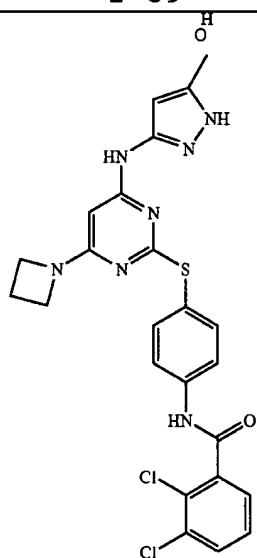
I-88



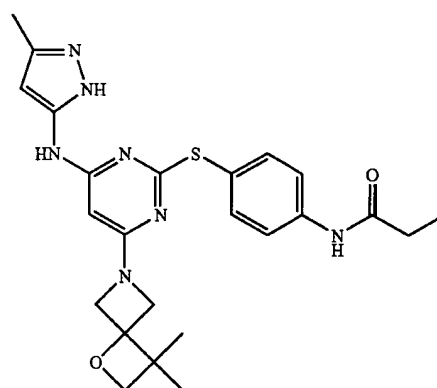
I-89



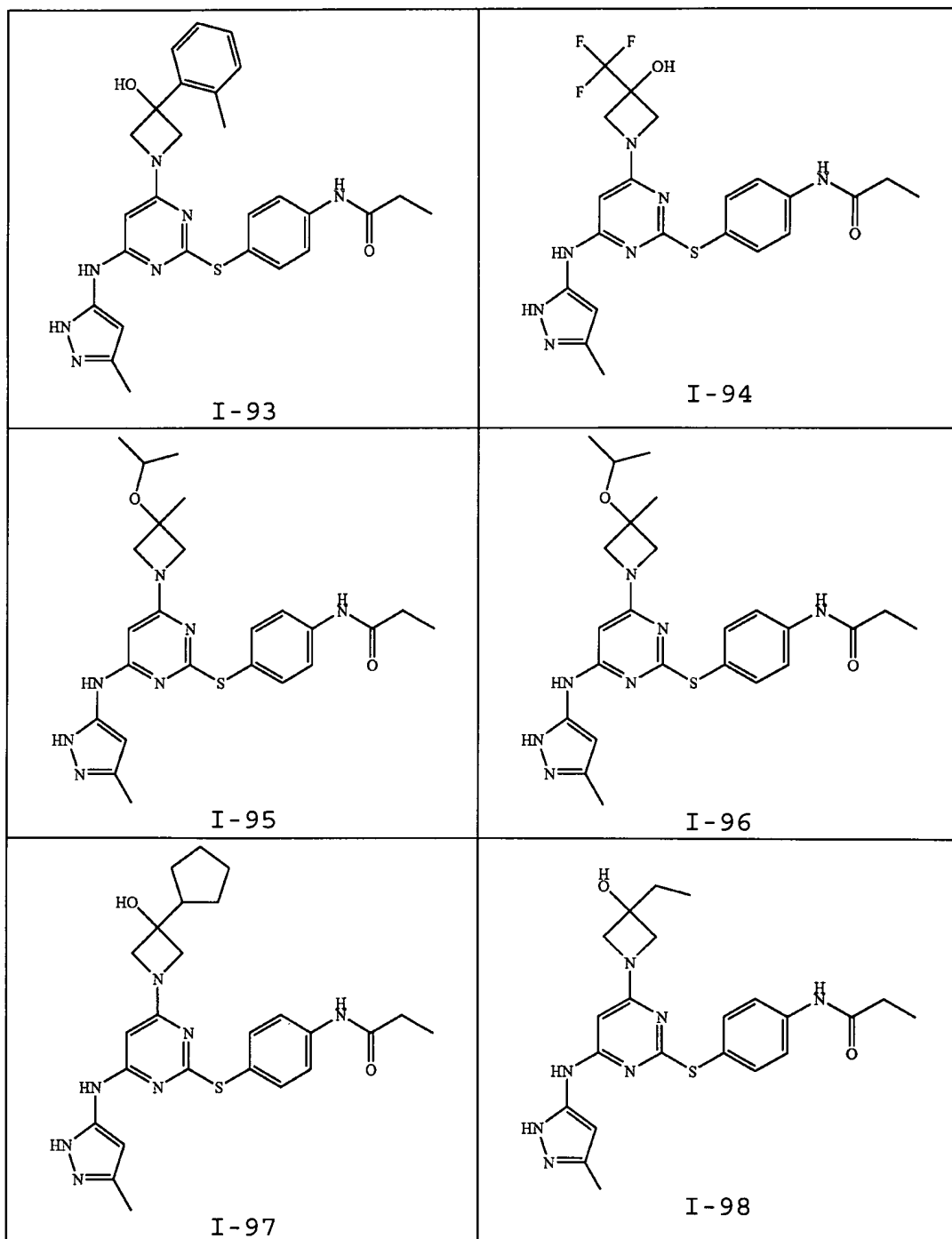
I-90

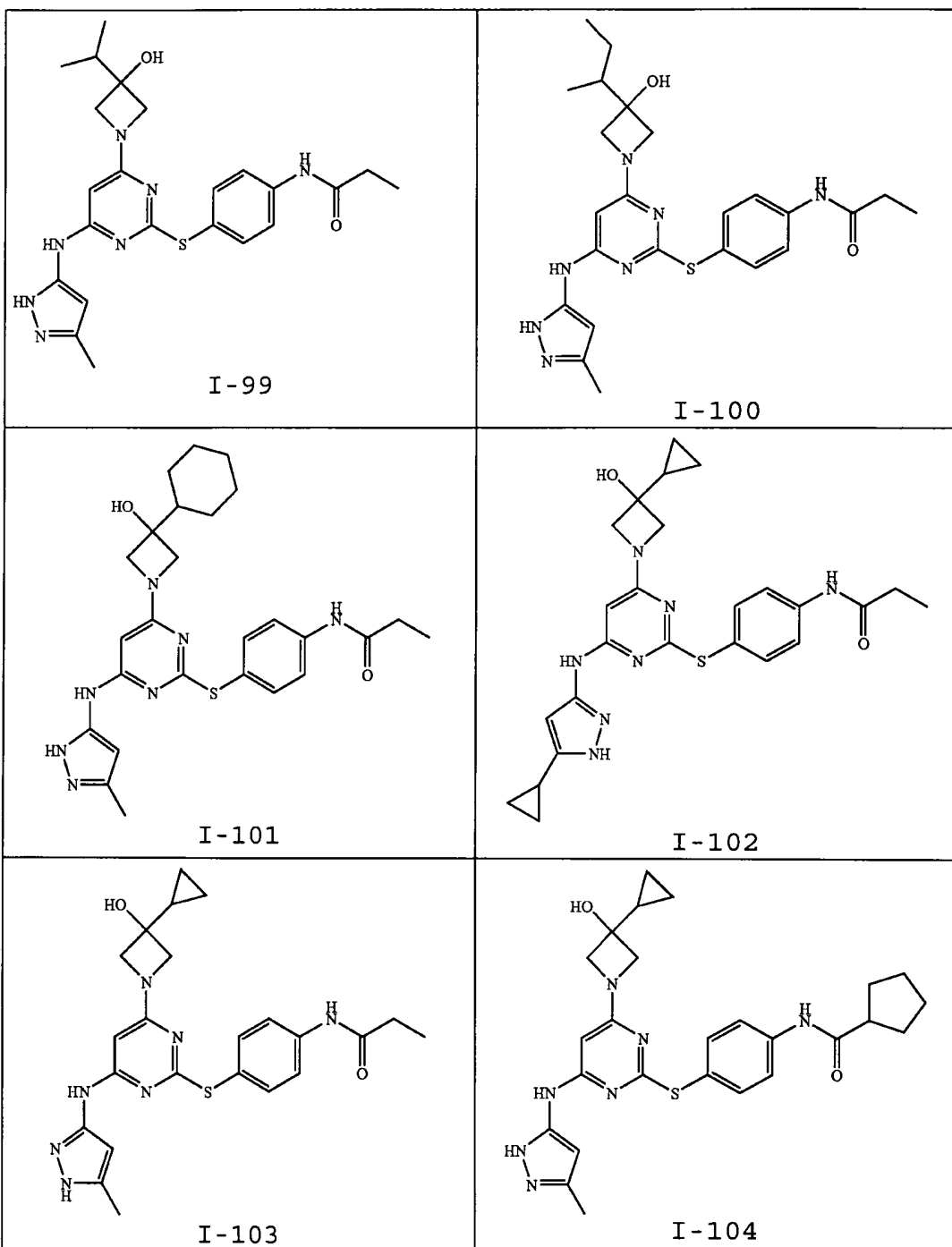


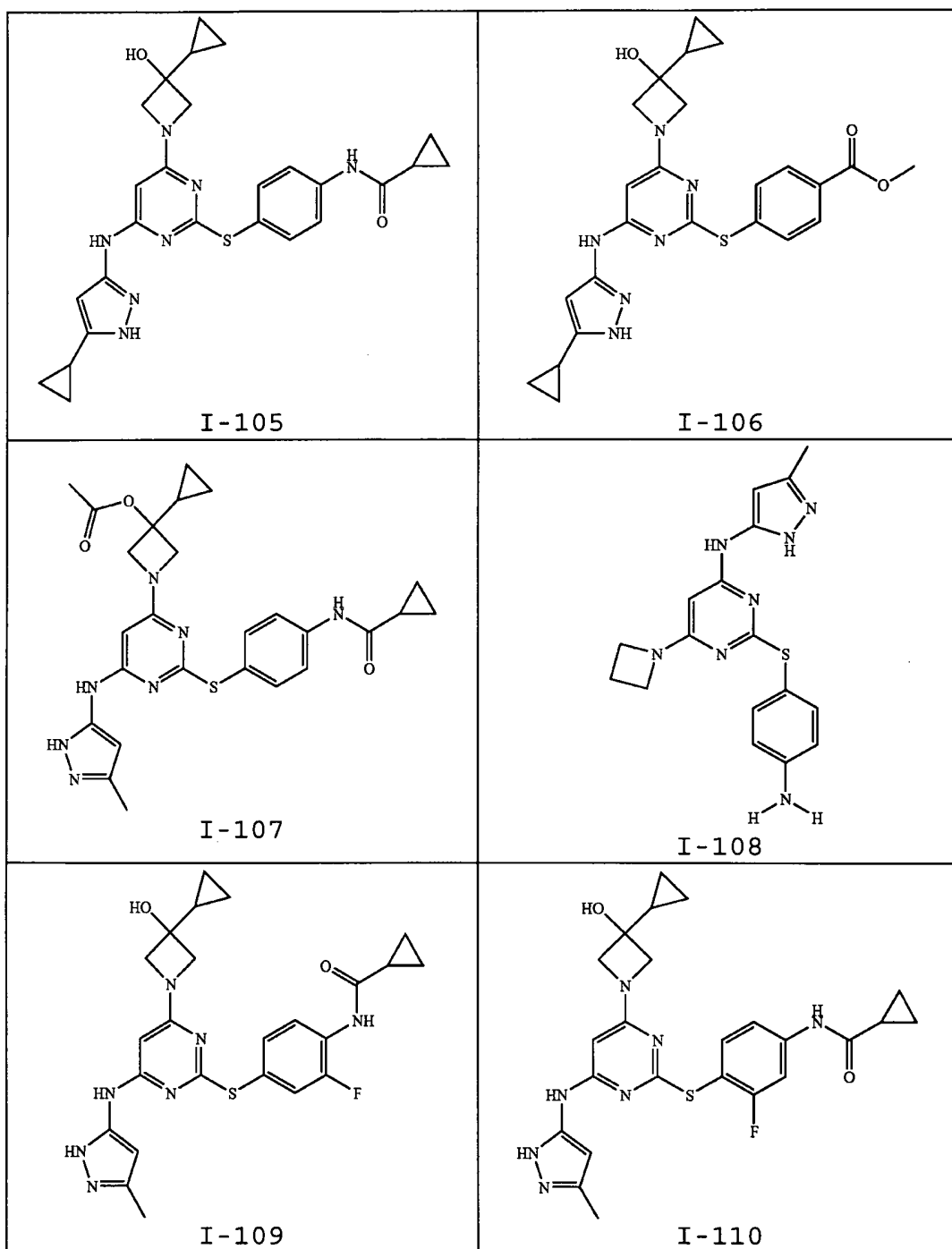
I-91

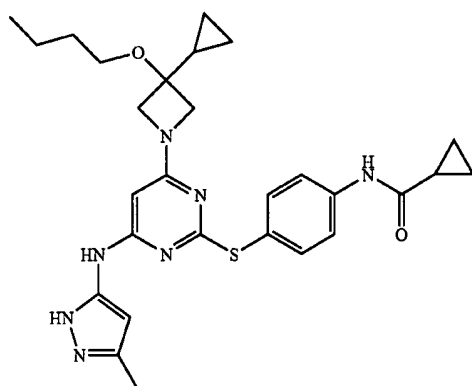


I-92

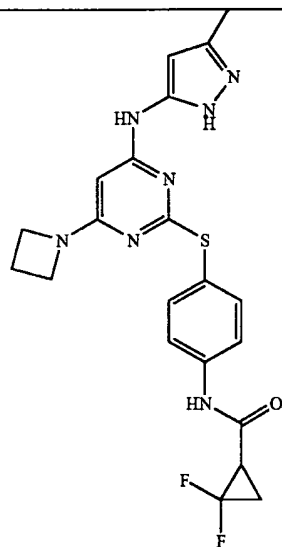




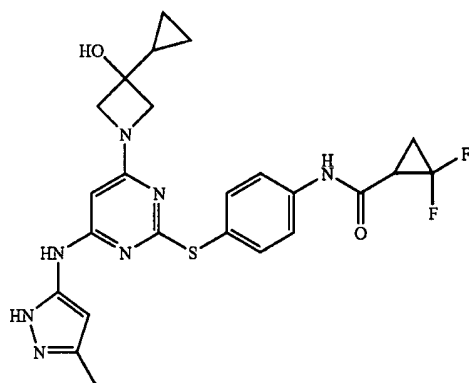




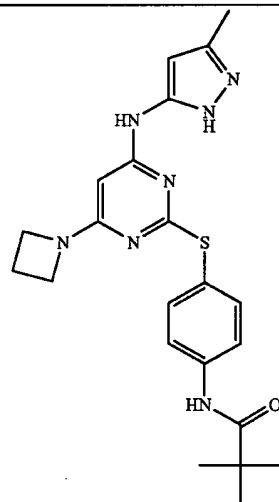
I-111



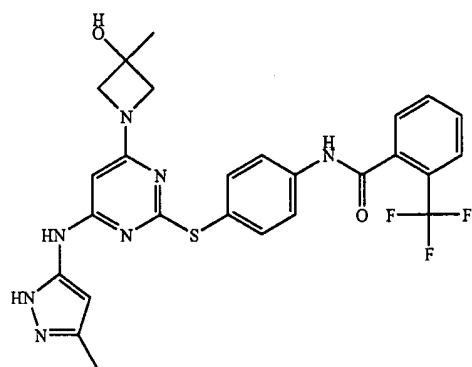
I-112



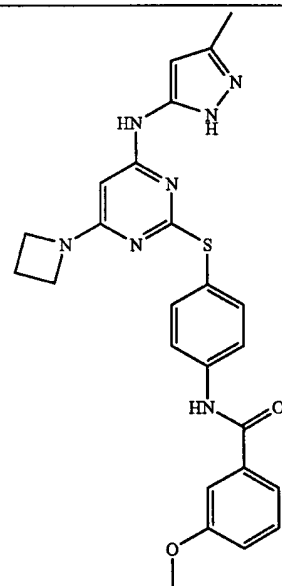
I-113



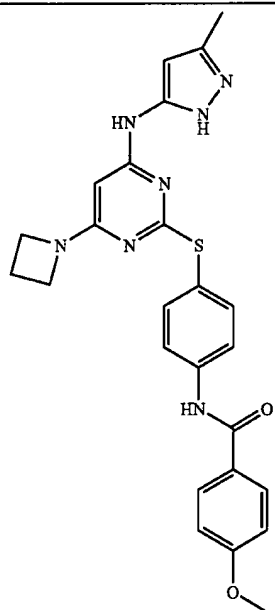
I-114



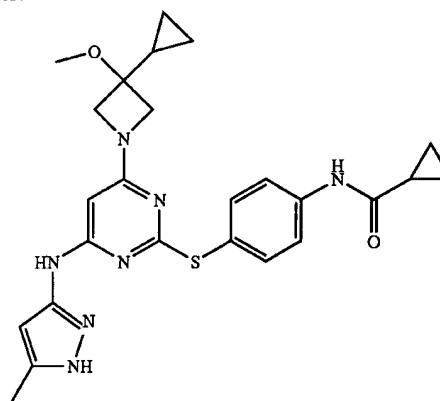
I-115



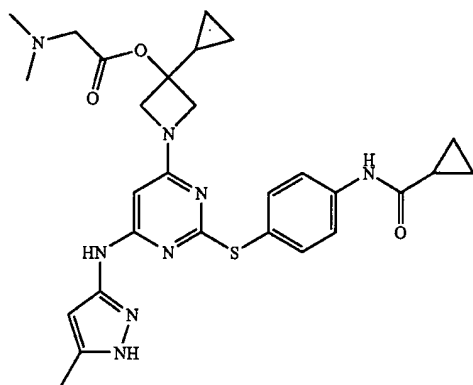
I-116



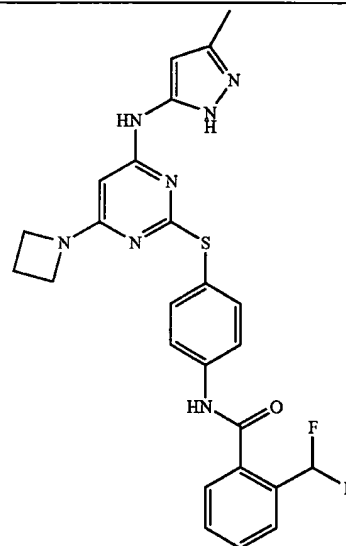
I-117



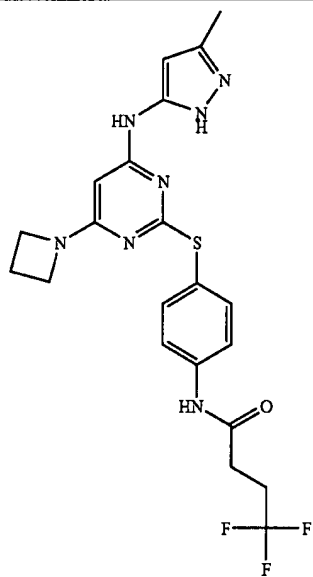
I-118



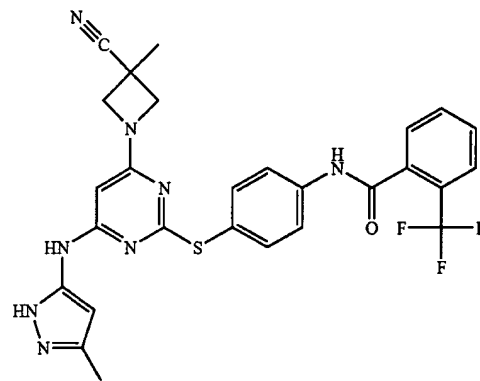
I-119



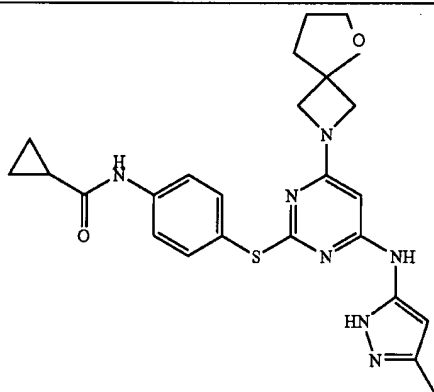
I-120



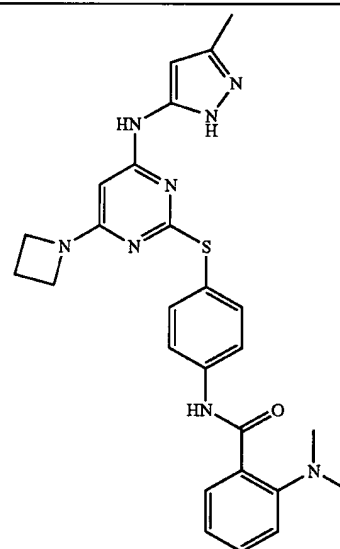
I-121



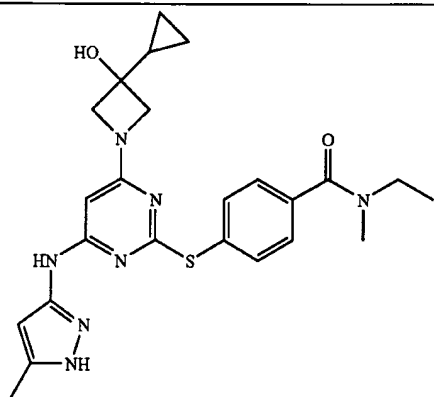
I-122



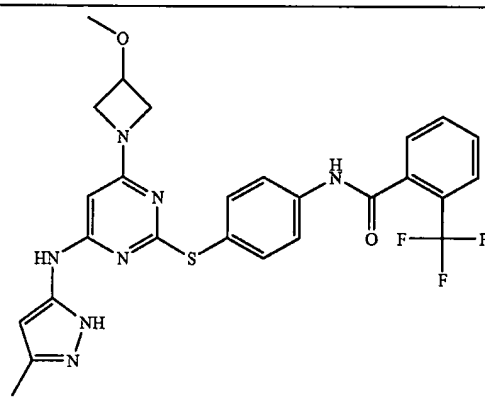
I-123



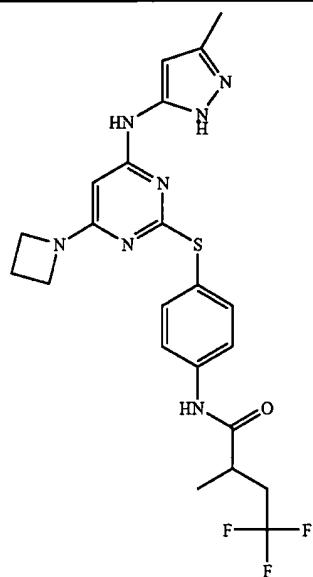
I-124



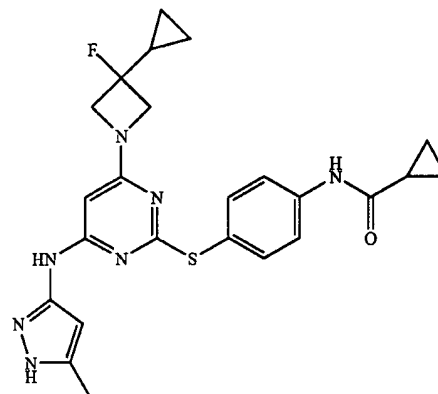
I-125



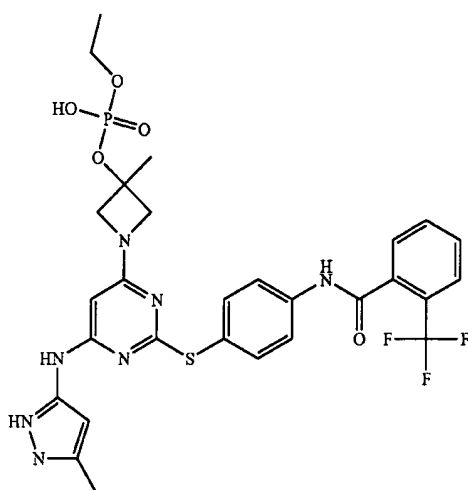
I-126



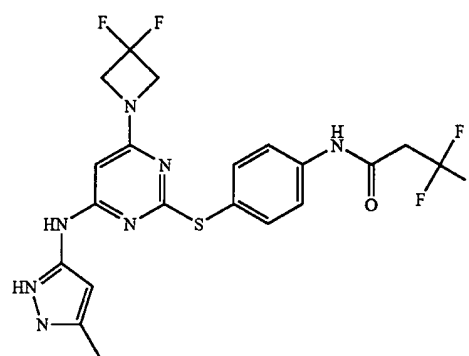
I-127



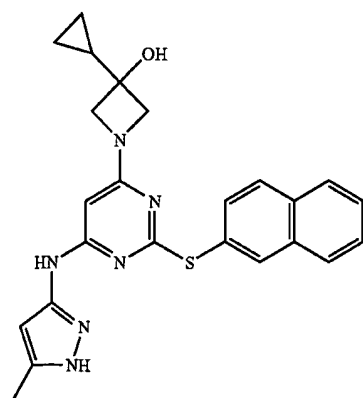
I-128



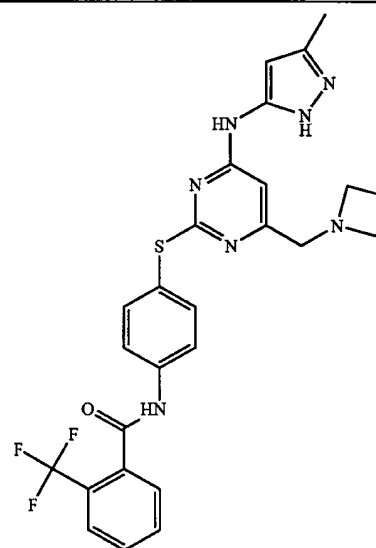
I-129



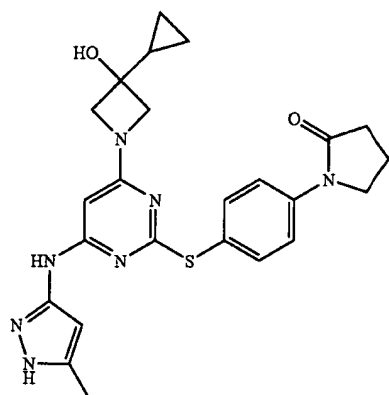
I-130



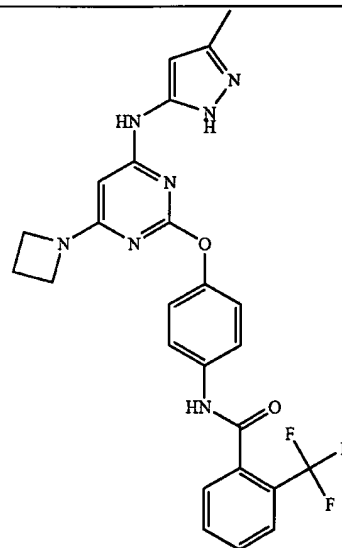
I-131



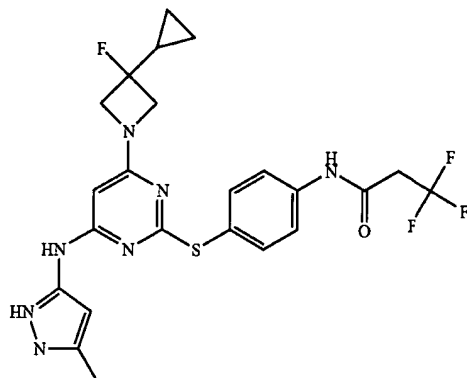
I-132



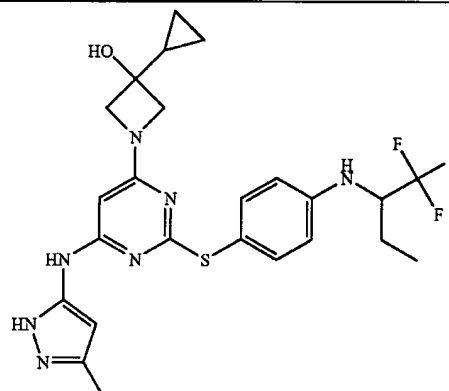
I-133



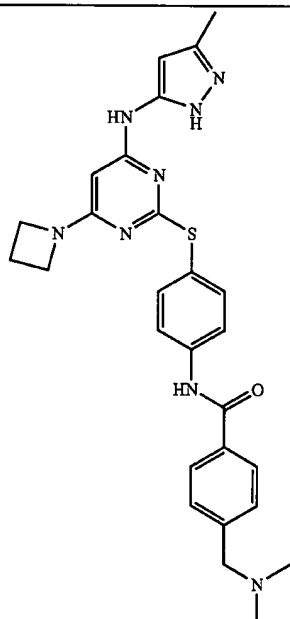
I-134



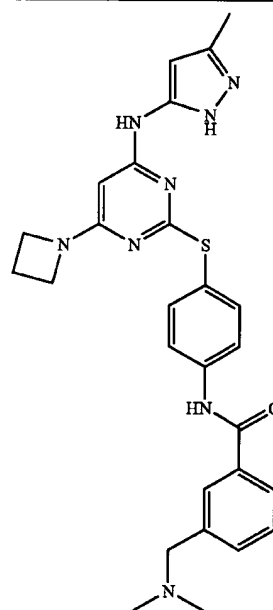
I-135



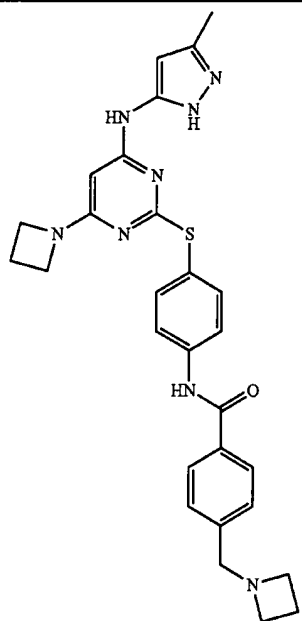
I-136



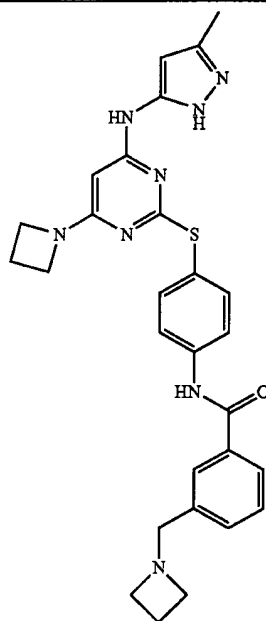
I-137



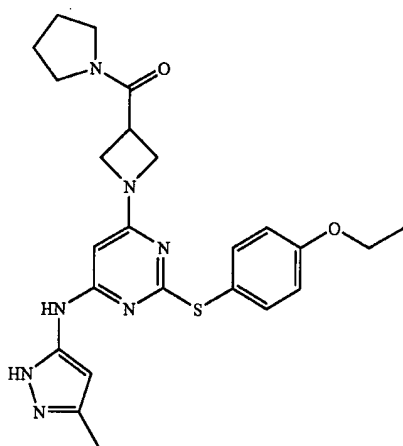
I-138



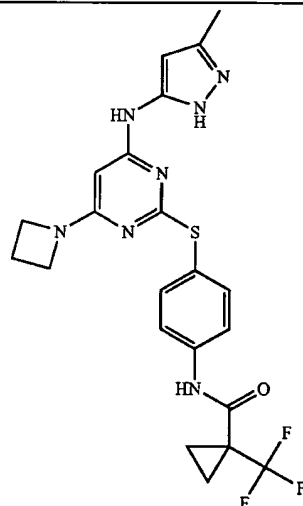
I-139



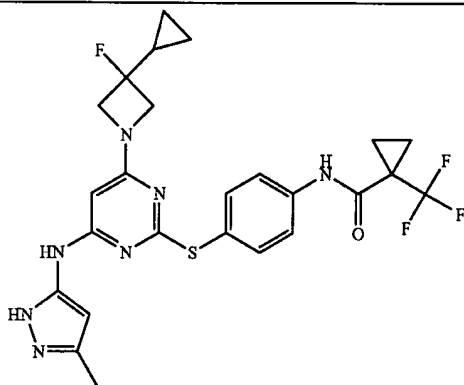
I-140



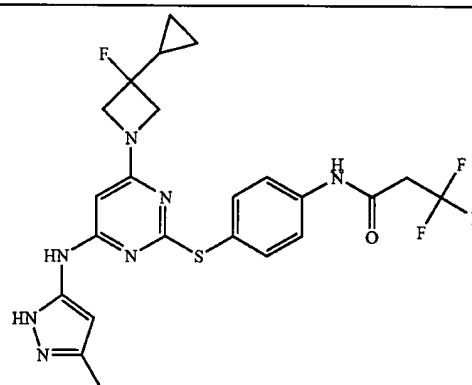
I-141



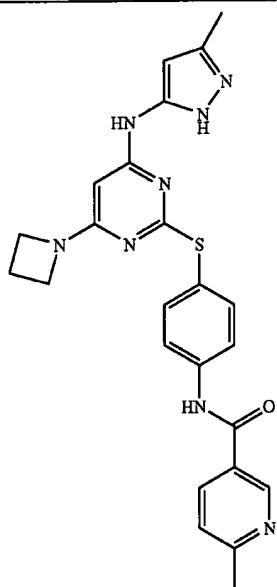
I-142



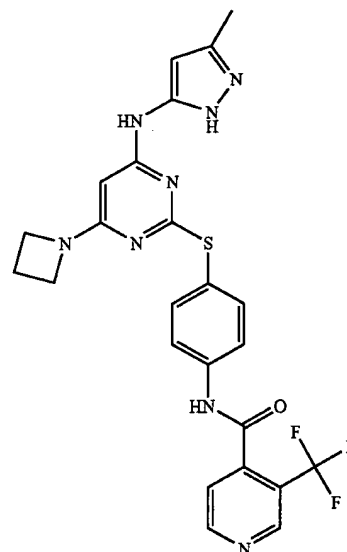
I-143



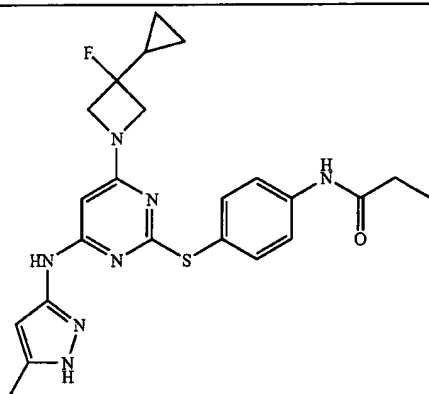
I-144



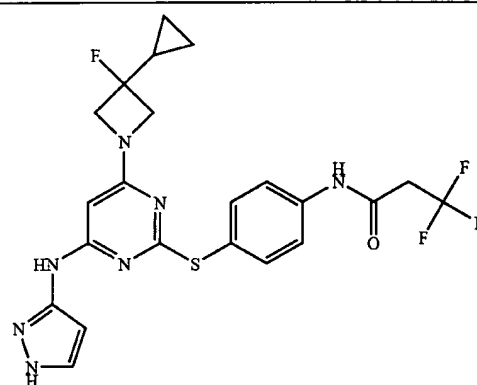
I-145



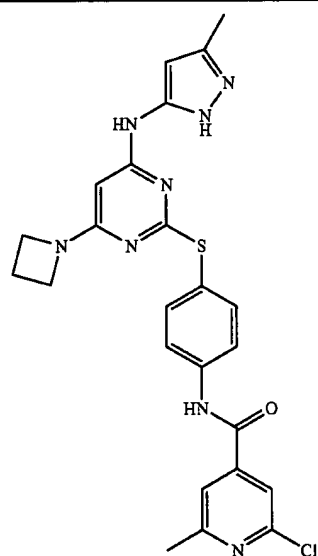
I-146



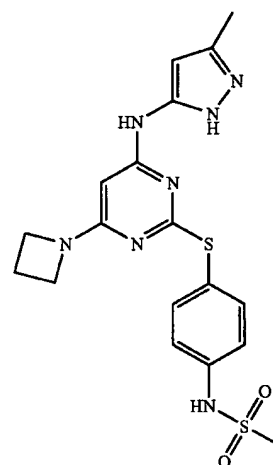
I-147



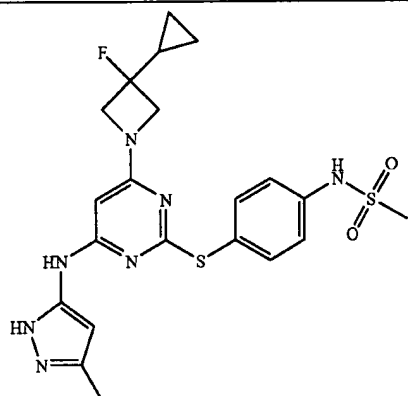
I-148



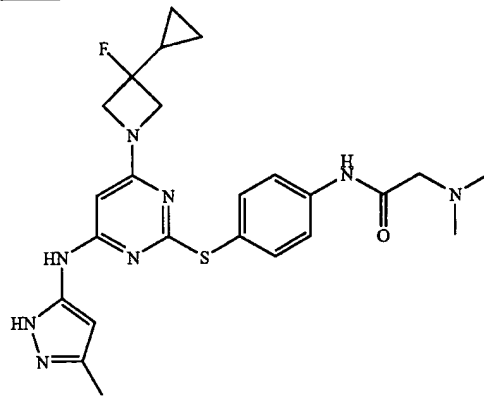
I-149



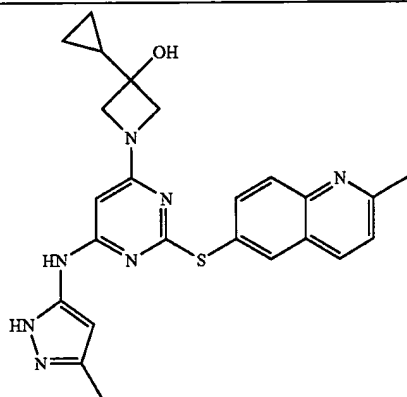
I-150



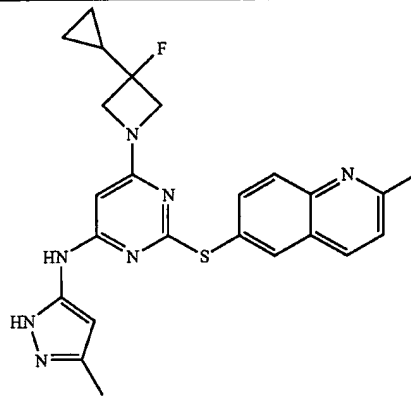
I-151



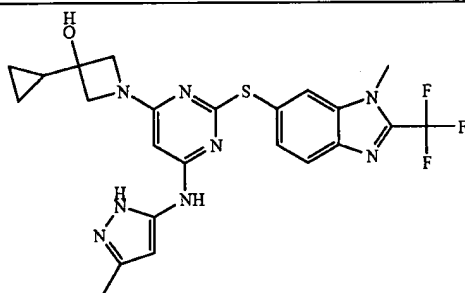
I-152



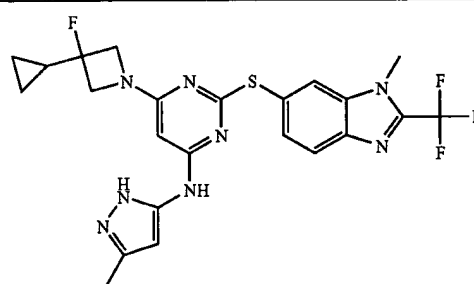
I-153



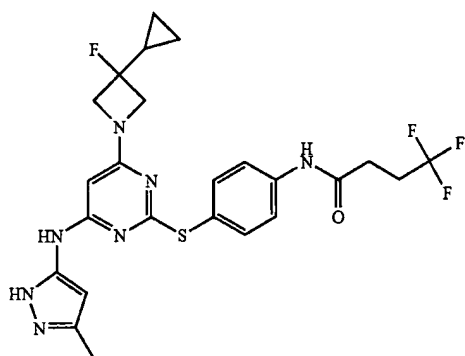
I-154



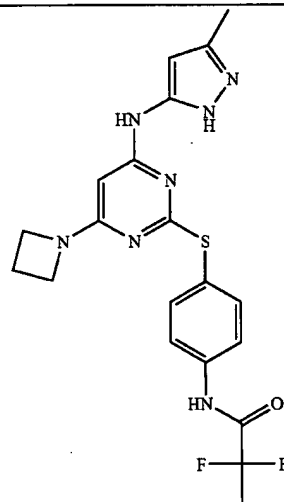
I-155



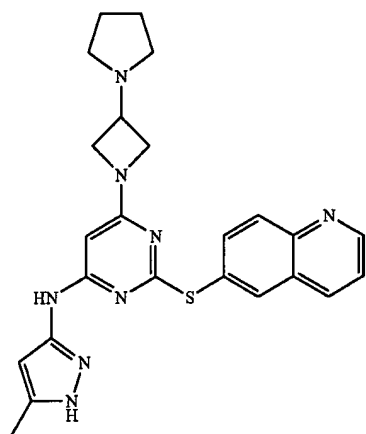
I-156



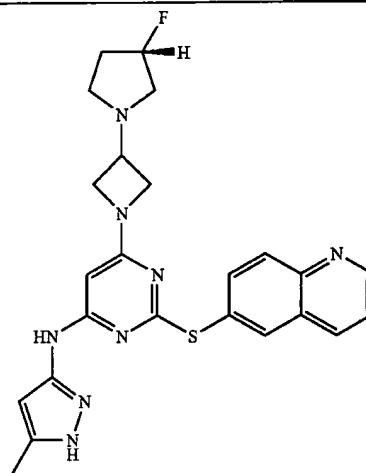
I-157



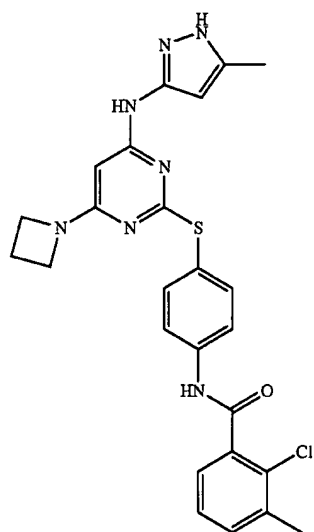
I-158



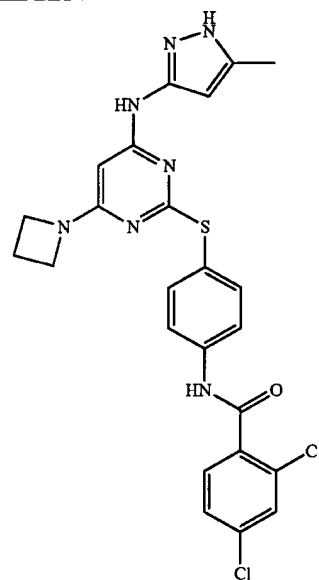
I-159



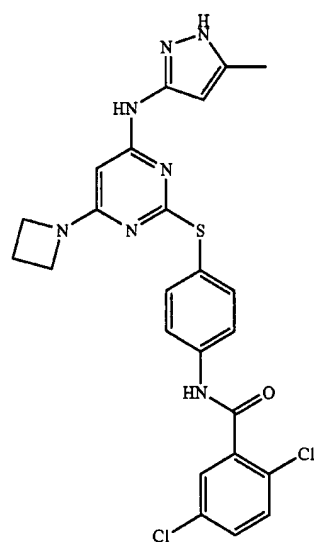
I-160



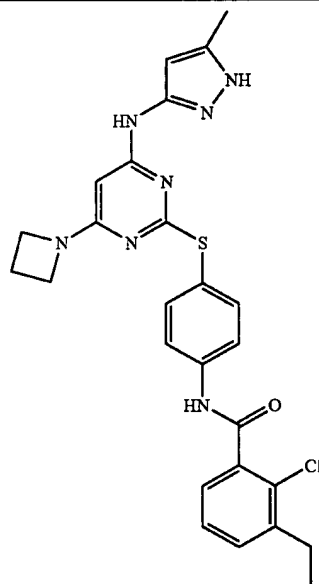
I-161



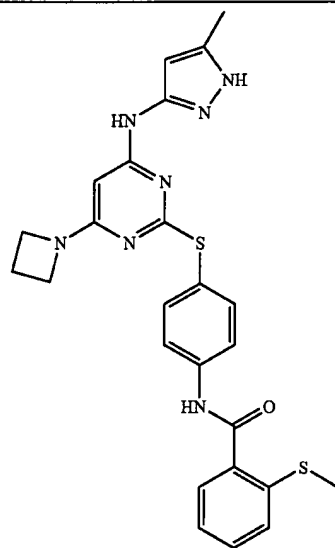
I-162



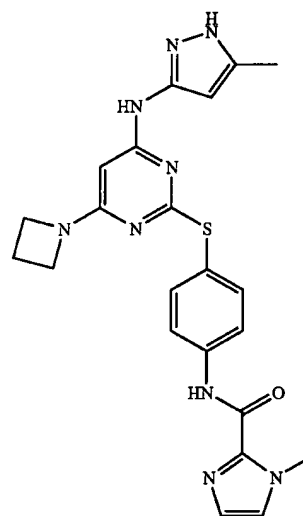
I-163



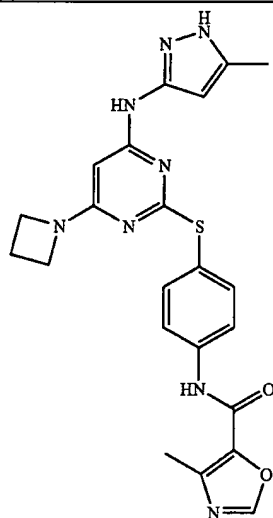
I-164



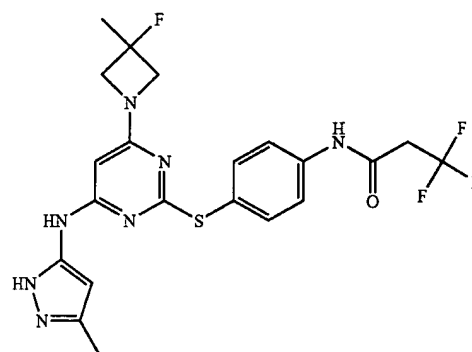
I-165



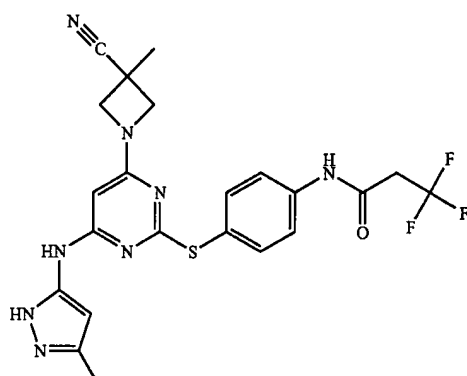
I-166



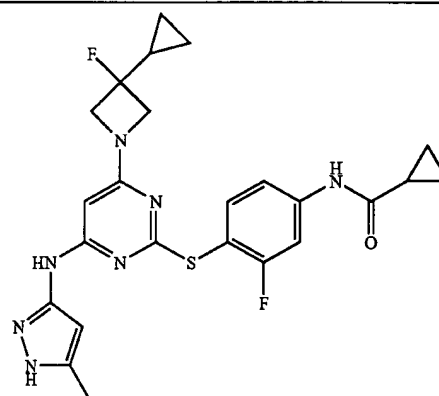
I-167



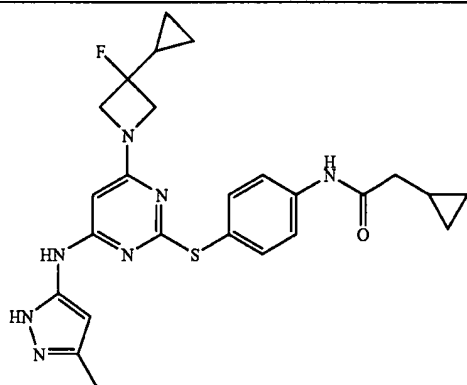
I-168



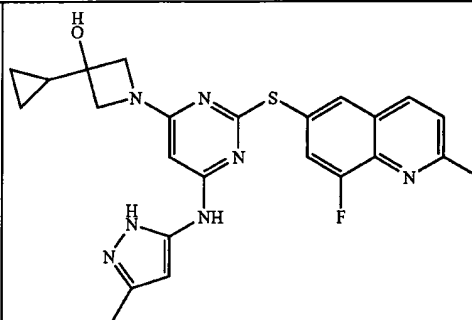
I-169



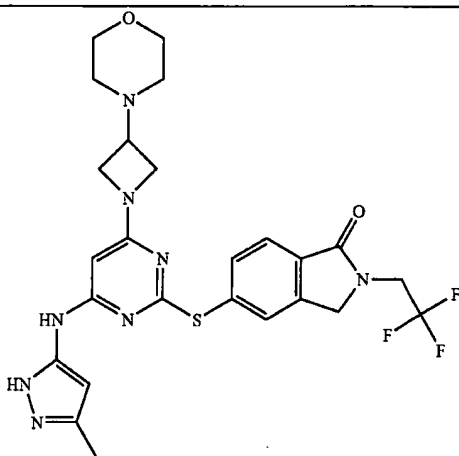
I-170



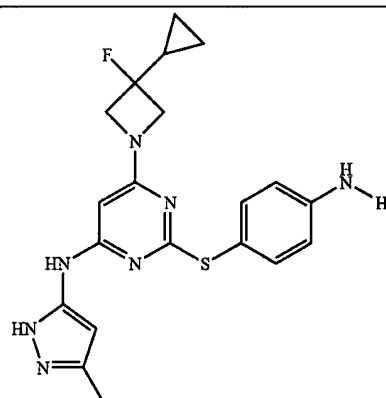
I-171



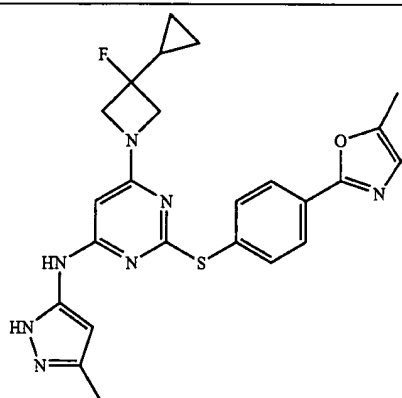
I-172



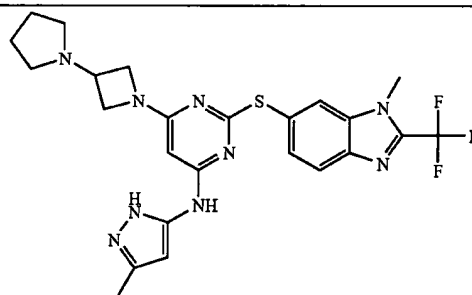
I-173



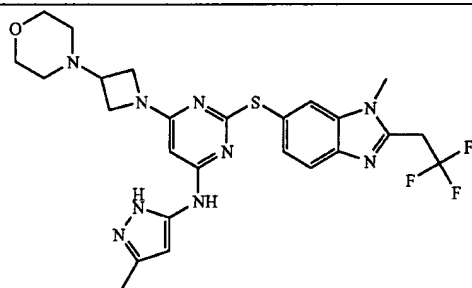
I-174



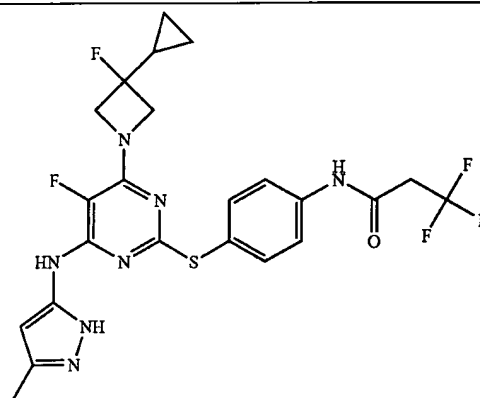
I-175



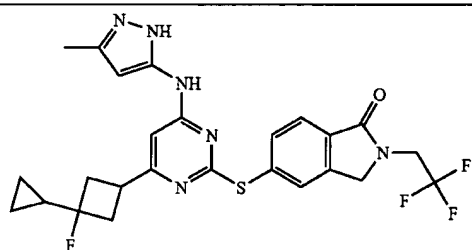
I-176



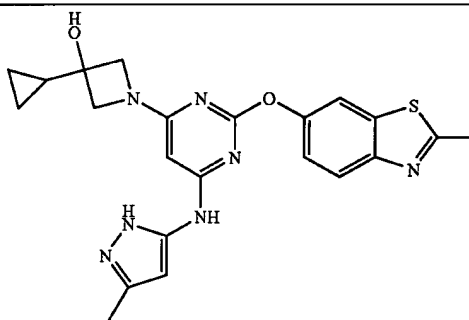
I-177



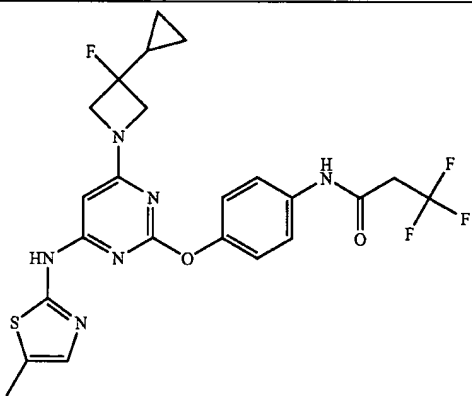
I-178



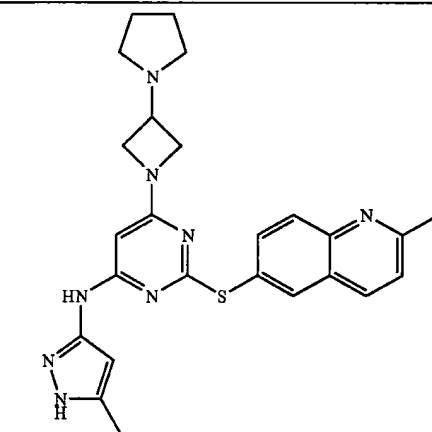
I-179



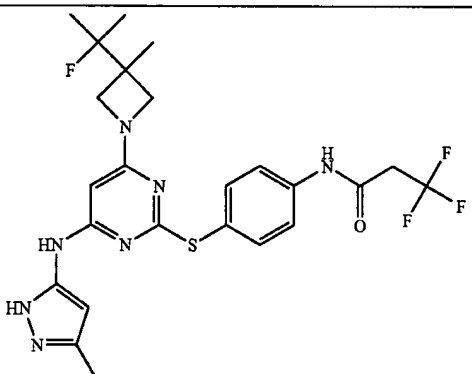
I-180



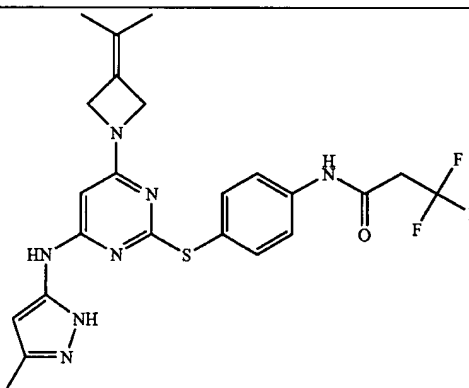
I-181



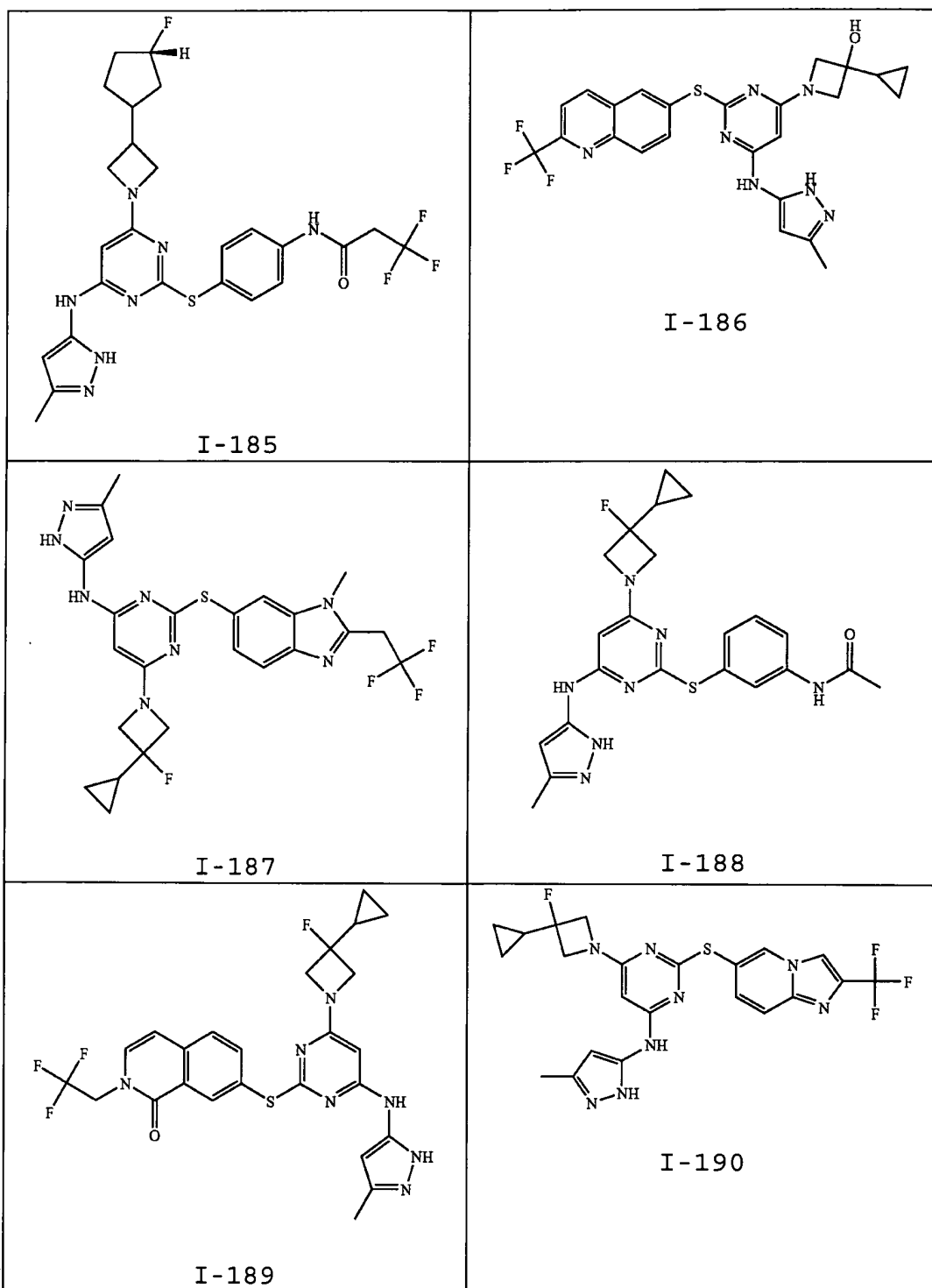
I-182

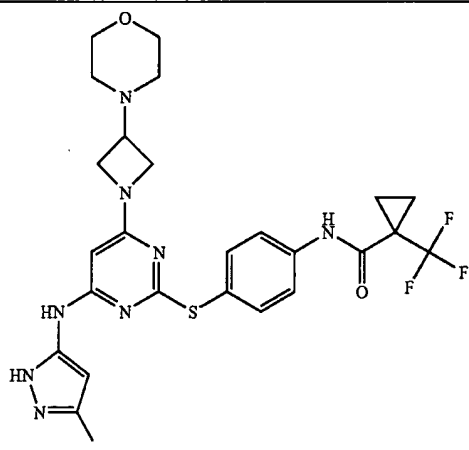
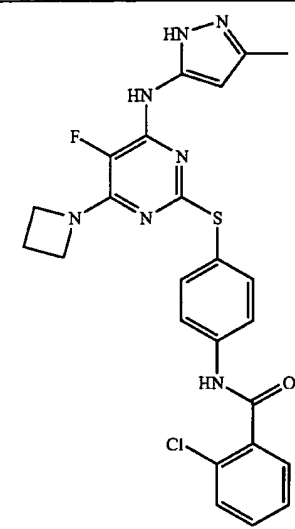
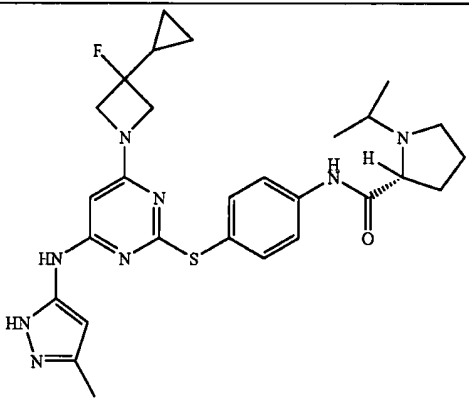
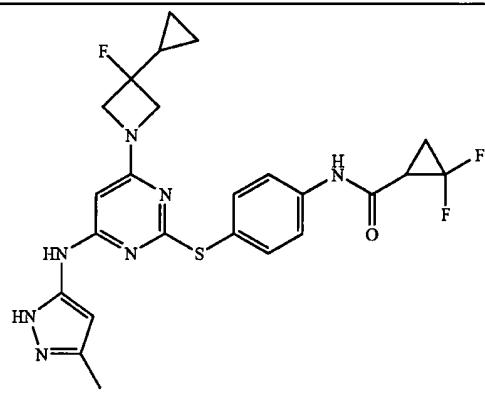
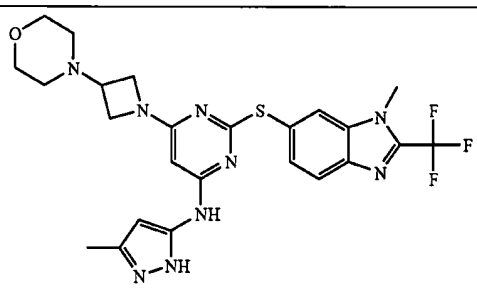
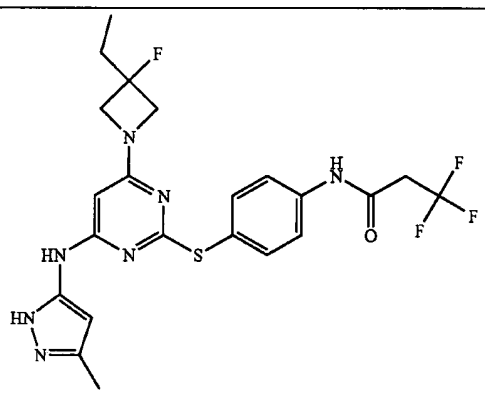


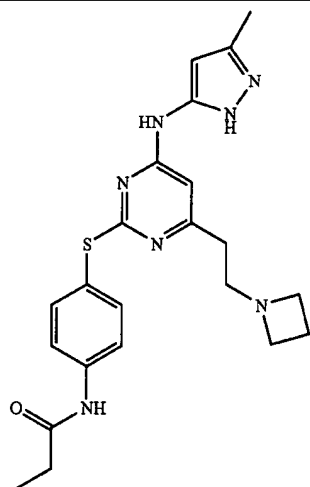
I-183



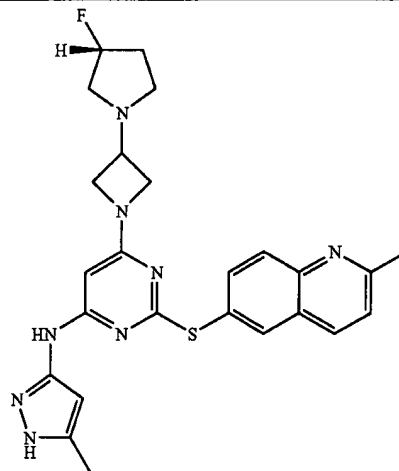
I-184



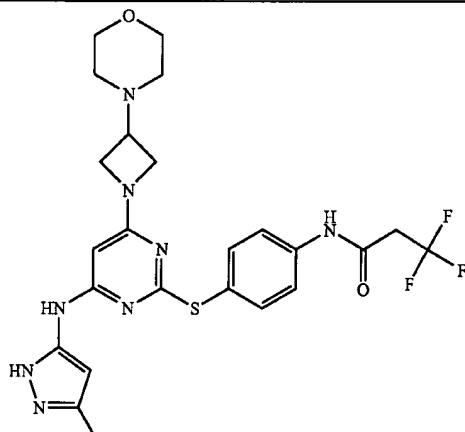
 I-191	 I-192
 I-193	 I-194
 I-195	 I-196



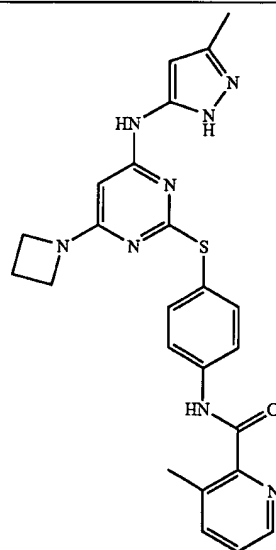
I-197



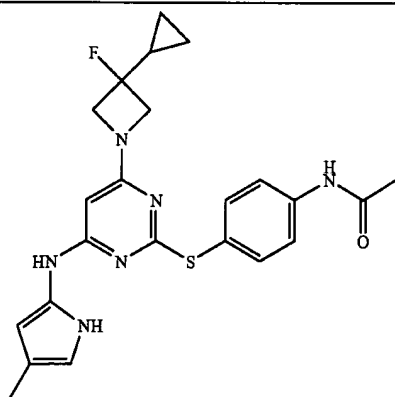
I-198



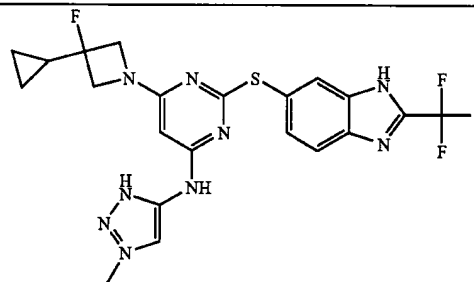
I-199



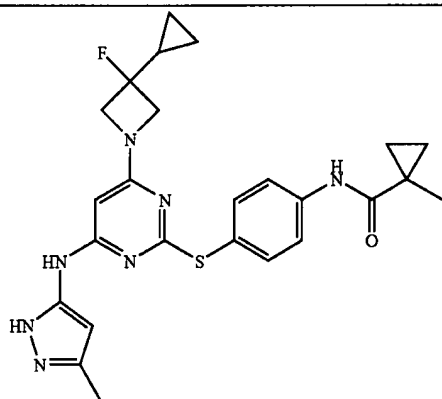
I-200



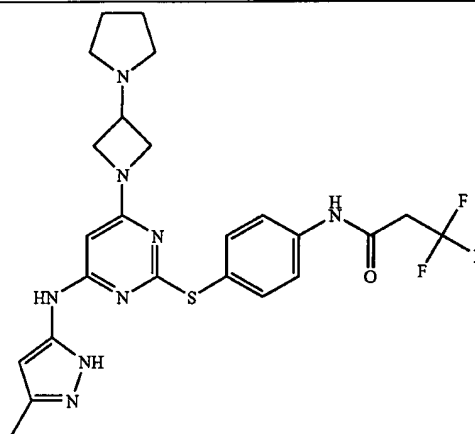
I-201



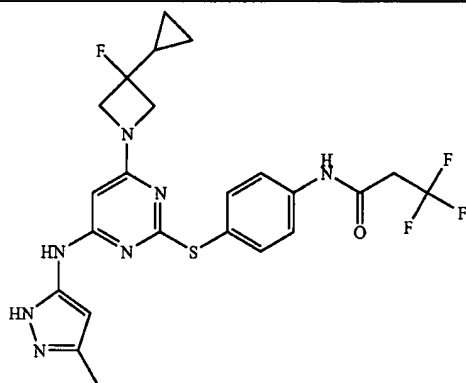
I-202



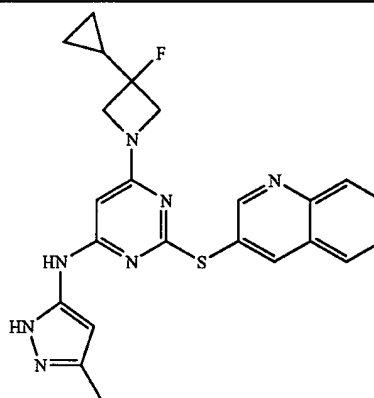
I-203



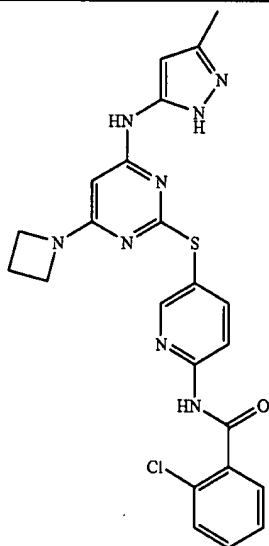
I-204



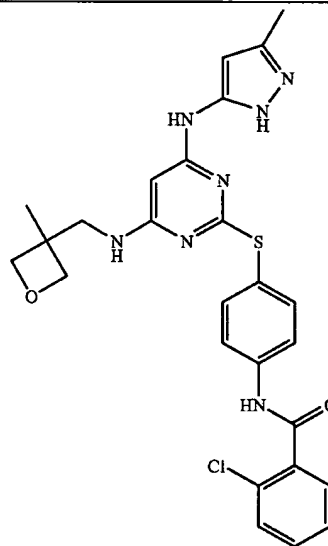
I-205



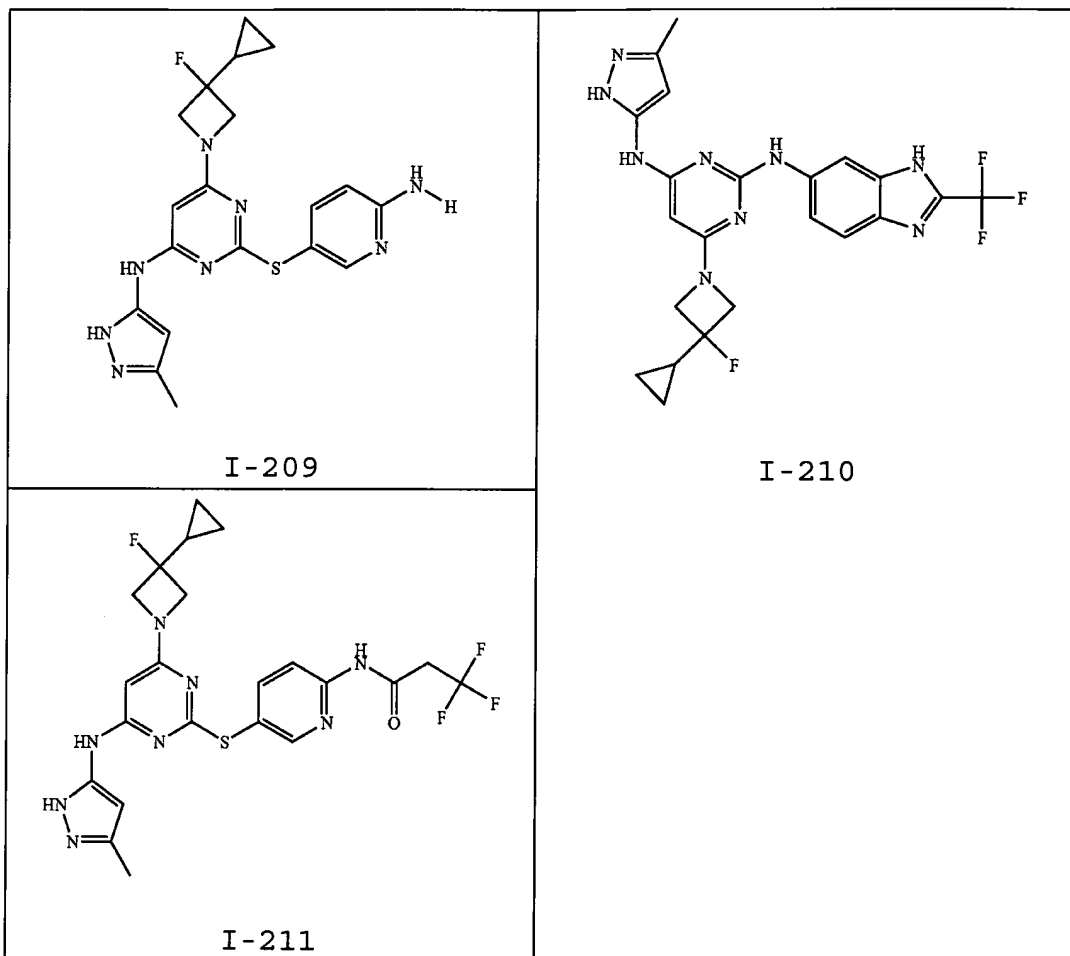
I-206



I-207



I-208



Para fins da presente invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75thEd. Adicionalmente, princípios gerais de química orgânica são descritos em textos conhecidos pelo habilitado na técnica, inclusive, por exemplo, "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5thEd., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência.

Conforme aqui descrito, uma faixa numérica especificada de átomos inclui qualquer número inteiro nela contida. Por exemplo, um grupo que possui de 1-4 átomos poderia ter 1, 2, 3, ou 4 átomos.

Conforme aqui descrito, os compostos da invenção podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais

substituintes, tais como geralmente ilustrados acima, ou conforme exemplificado por classes, subclasses e espécies específicas da invenção. Será apreciado que a expressão "opcionalmente substituído" é utilizada
5 alternativamente com a expressão "substituído ou não substituído". Em geral, o termo "substituído", seja precedido ou não pelo termo "opcionalmente", refere-se à substituição de radicais hidrogênio numa dada estrutura com o radical de um substituinte
10 especificado. Salvo se indicado de outra forma, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo e, quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura puder ser substituída com mais de um substituinte
15 selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser ou igual ou diferente em cada posição. Combinações de substituintes previstos na presente invenção são preferivelmente os que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis.
20 O termo "estável", conforme aqui utilizado, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições que permitam sua produção, detecção e preferivelmente sua recuperação, purificação, e uso para uma ou mais das finalidades
25 aqui descritas. Em algumas concretizações, um composto estável ou quimicamente viável é um composto não substancialmente alterado quando mantido a uma temperatura de 40°C ou menos, na ausência de umidade ou de outras condições quimicamente reativas, por pelo
30 menos uma semana.

O termo "alifático" ou "grupo alifático" e similares, conforme aqui utilizado, significa um hidrocarboneto não ramificado ou ramificado, de cadeia linear ou cíclico, substituído ou não substituído que é
35 completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação possuindo um único ponto de ligação ao restante da molécula. Salvo se especificado

de outra forma, grupos alifáticos contém de 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em algumas concretizações, os grupos alifáticos contém de 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em outras concretizações, grupos alifáticos contém de 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em outras concretizações ainda, os grupos alifáticos contém de 1-6 átomos de carbono alifáticos, e em outras concretizações ainda os grupos alifáticos contém de 1-4 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos apropriados incluem, porém não se restringem a grupos alquila, alquenila, ou alquinila lineares ou ramificados, substituídos ou não substituídos. Exemplos específicos incluem, porém não se restringem a metila, etila, isopropila, n-propila, sec-butila, vinila, n-butenila, etinila e ter-butila.

O termo "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "carbociclila" ou "cicloalquila" e similares) refere-se a um hidrocarboneto monocíclico C_3-C_8 ou hidrocarboneto bicíclico C_8-C_{12} que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que possui um ponto único de ligação ao restante da molécula onde qualquer anel individual em dito sistema de anel bicíclico possui de 3-7 membros. Grupos cicloalifáticos apropriados incluem, porém não se restringem a grupos cicloalquila e cicloalquenila. Exemplos específicos incluem, porém não se restringem a ciclohexila, ciclopropenila, e ciclobutila.

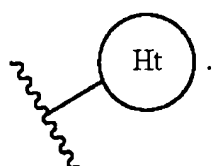
Nos compostos da presente invenção, os anéis incluem anéis linearmente fundidos, em ponte, ou espirocíclicos. Exemplos de grupos cicloalifáticos em ponte incluem, porém não se restringem a biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.1]heptano e biciclo[3.2.2]nonano.

O termo "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico" e similares, conforme aqui utilizados, significa sistemas de anel não aromáticos, monocíclicos, bicíclicos ou

tricíclicos, nos quais um ou mais membros de anel são um heteroátomo independentemente selecionado. Em algumas concretizações, o grupo "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico" possui de três a quatorze membros de anel nos quais um ou mais membros de anel é um heteroátomo independentemente selecionado de oxigênio, enxofre, nitrogênio ou fósforo, e cada anel no sistema contém de 3 a 7 membros de anel. Exemplos de heterociclos em ponte incluem, porém não se restringem a 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano e 3-aza-biciclo[3.2.2]nonano.

Heterociclos apropriados incluem, porém não se restringem a 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranila, 3-tetrahidrofuranila, 2-tetrahidrotiofenila, 3-tetrahidrotiofenila, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinila, 1-tetrahidropiperazinila, 2-tetrahidropiperazinila, 3-tetrahidropiperazinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 1-pirazolinila, 3-pirazolinila, 4-pirazolinila, 5-pirazolinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila, 2-tiazolidinila, 3-tiazolidinila, 4-tiazolidinila, 1-imidazolidinila, 2-imidazolidinila, 4-imidazolidinila, 5-imidazolidinila, indolinila, tetrahydroquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, benzotiolano, benzoditiano, e 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Conforme aqui utilizado, o termo "Ht" é intercambiável com "Het" e



O termo "heteroátomo" significa um ou mais de oxigênio,

enxofre, nitrogênio, fósforo, ou silício (inclusive, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo N (como em 3,4-dihidro-2H-pirrolila), NH(como em pirrolidinila) ou NR⁺ (como em pirrolidinila N-substituído)).

O termo "insaturado" conforme aqui utilizado, significa que uma porção possui uma ou mais unidades de insaturação.

O termo "alcoxi" ou "tioalquila", conforme aqui utilizados, refere-se a um grupo alquila, conforme previamente definido, ligado à cadeia carbônica principal através de um átomo de oxigênio ("alcoxi") ou de enxofre ("tioalquila").

Os termos "haloalquila", "haloalquenila" e "haloalcoxi" significam alquila, alquenila ou alcoxi, conforme o caso, substituído com um ou mais átomos de halogênio. O termo "halogênio" significa F, Cl, Br ou I.

O termo "arila" usado isoladamente ou como parte de uma porção maior como em "aralquila", "aralcoxi" ou "ariloxialquila" refere-se a sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos com um total de cinco a quatorze membros de anel, onde pelo menos um anel no sistema é aromático e onde cada anel no sistema contém de 3 a 7 membros de anel. O termo "arila" pode ser usado alternativamente com o termo "anel arila". O termo "arila" também refere-se a sistemas de anel heteroarila conforme definido abaixo.

O termo "heteroarila" usado isoladamente ou como parte de uma porção maior como em "heteroaralquila" ou "heteroarilalcoxi" refere-se a sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos com um total de cinco a quatorze membros de anel, onde pelo menos um anel no sistema é aromático, pelo menos um anel no sistema contém um ou mais heteroátomos, e onde cada anel no sistema contém de 3 a 7 membros de anel. O

termo "heteroarila" pode ser usado permutavelmente com o termo "anel heteroarila" ou com o termo "heteroaromático". Anéis heteroarila apropriados incluem, porém não se restringem a 2-furanila, 3-furanila, N-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila, benzimidazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, N-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, piridazinila (e.g., 3-piridazinila), 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, tetrazolila (e.g., 5-tetrazolila), triazolila (ex: 2-triazolila e 5-triazolila), 2-tienila, 3-tienila, benzofurila, benzotiofenila, indolila (ex: 2-indolila), pirazolila (ex: 2-pirazolila), isotiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, purinila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, quinolinila (ex: 2-quinolinila, 3-quinolinila, 4-quinolinila), e isoquinolinila (ex: 1-isoquinolinila, 3-isoquinolinila, ou 4-isoquinolinila). Um grupo arila (incluindo aralquila, aralcoxi, ariloxialquila e similares) ou grupo heteroarila (incluindo heteroaralquila e heteroarilalcoxi e similares) pode conter um ou mais substituintes e assim pode ser "opcionalmente substituído". Salvo se definido de outra forma acima e nesta patente, substituintes apropriados no átomo de carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila são geralmente selecionados de halogênio; -R^o; -OR^o; -SR^o; fenila opcionalmente substituído com R^o; -O(pH) opcionalmente substituído com R^o; -(CH₂)₁₋₂(F), opcionalmente substituído com R^o; -CH=CH(pH), opcionalmente substituído com R^o; um anel heteroarila ou heterocíclico de 4-6 membros opcionalmente substituído com R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^o-, -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂;

$-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^\circ$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$;

5 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OR}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{PO}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OPO}(\text{R}^\circ)_2$; or $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$; onde cada ocorrência independente de R° é selecionada de hidrogênio, alifático C_{1-6} opcionalmente substituído, um anel heteroarila ou heterocíclico de 4-6 membros não

10 substituído, fenila, $-\text{O}(\text{F})$, ou $-\text{CH}_2(\text{F})$ ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R° , no mesmo substituinte ou em substituintes diferentes, tomados conjuntamente com o(s) átomo(s) ao qual cada grupo R° está ligado, para formar um anel

15 monocíclico ou bicíclico de 3-12 membros opcionalmente substituído, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo de 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Substituintes opcionais no grupo alifático de R° são

20 selecionados de NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halogênio, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{haloalifático } \text{C}_{1-4})$, ou haloalifático C_{1-4} , onde cada um dos grupos alifáticos C_{1-4} de R° anteriormente citados é não

25 substituído.

Um grupo alifático ou um anel heterocíclico não-aromático pode conter um ou mais substituintes e, assim, pode ser "opcionalmente substituído". Salvo se indicado de outra forma acima e na presente invenção,

30 substituintes apropriados no carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático, ou de um anel heterocíclico não-aromático são selecionados daqueles relacionados acima para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila e adicionalmente inclui o

35 seguinte: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^*$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHCO}_2(\text{alquila})$, $=\text{NNHSO}_2(\text{alquila})$, $=\text{N}-\text{OH}$, $=\text{N}-(\text{OR}^*)$ ou $=\text{NR}^*$, onde cada R^* é independentemente selecionado de

hidrogênio ou de um grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído.

Salvo se definido de outra forma acima e na presente invenção, substituintes opcionais no nitrogênio de um
 5 anel heterocíclico não-aromático são geralmente selecionados de -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, ou -NR⁺SO₂R⁺; onde R⁺ é hidrogênio, um alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído,
 10 fenila opcionalmente substituído, -O(F) opcionalmente substituído, -CH₂(F) opcionalmente substituído, -(CH₂)₁₋₂(F) opcionalmente substituído; -CH=CH(F) opcionalmente substituído; ou um anel heteroarila ou heterocíclico não substituído de 4-6 membros tendo de
 15 um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R⁺, no mesmo substituinte ou em substituintes diferentes, tomados conjuntamente com o(s) átomo(s) ao qual cada
 20 grupo R⁺ está ligado, formam um anel monocíclico ou bicíclico de 3-12 membros, opcionalmente substituído, saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo de 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.
 25 Substituintes opcionais no grupo alifático ou o anel fenila de R⁺ são selecionados de -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, halogênio, alifático C₁₋₄, -OH, -O(alifático C₁₋₄), -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(haloalifático C₁₋₄), ou halo(alifático C₁₋₄),
 30 onde cada um dos grupos alifáticos C₁₋₄ anteriormente citados de R⁺ é não substituído.

O termo "cadeia de alquilideno" refere-se a uma cadeia carbônica linear ou ramificada que pode ser totalmente saturada ou ter uma ou mais unidades de insaturação e
 35 que possui dois pontos de ligação ao restante da molécula. Exemplos de cadeias de alquilideno incluem, porém não se restringem a -CH₂-CH=CH-,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, e
 $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$.

O termo "grupo protetor" conforme aqui utilizado, refere-se a um agente utilizado para temporariamente
 5 bloquear um ou mais sítios reativos desejados num composto multifuncional. Em certas concretizações, um grupo protetor possui uma ou mais, ou preferivelmente todas as seguintes características: a). reage seletivamente com bom rendimento para dar um substrato
 10 protegido que é estável para as reações que ocorrem em um ou mais dos outros sítios reativos; e b). é seletivamente removível com bom rendimento por reagentes que não ataquem o grupo funcional regenerado. Grupos protetores representativos estão detalhados em
 15 Greene, T.W., Wuts, P.G em "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 e outras edições deste livro, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência. O termo "grupo nitrogênio protetor", conforme aqui utilizado, refere-se a agentes
 20 utilizados para temporariamente bloquear um ou mais sítios reativos de nitrogênio num composto multifuncional. Grupos nitrogênio protetores preferidos também possuem as características exemplificadas acima, e certos grupos nitrogênio protetores representativos
 25 são também detalhados no Capítulo 7 em Greene, T.W., Wuts, P.G. em "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999, cujo conteúdo foi aqui incorporado por referência.

Em algumas concretizações, duas ocorrências
 30 independentes de um grupo são tomadas conjuntamente com o(s) átomo(s) ao qual estão ligadas para formar um anel. Esse anel é um anel opcionalmente substituído, de 3-12 membros, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado, monocíclico ou bicíclico tendo de 0-4
 35 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Exemplos de tais anéis incluem, porém não se restringem ao seguinte: grupo piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, ou morfolin-4-ila.

Em algumas concretizações, uma unidade de carbono (ou
 5 unidade C) de uma cadeia de alquila, alquilideno ou alifática, é opcionalmente substituída com outro átomo ou grupo. Exemplos de tais átomos ou grupos incluem, porém não se restringem a -NR-, -O-, -S-, -CO₂-,
 -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN),
 10 -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-,
 -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, ou -SO₂-, onde R é aqui definido. Exemplos de unidades C incluem -CH₂- e =CH-. Salvo se especificado de outra forma, as substituições opcionais formam um composto quimicamente estável.

15 Substituições opcionais podem ocorrer tanto dentro da cadeia como em qualquer extremidade da cadeia, ou seja, tanto no ponto de ligação e/ou como também na extremidade terminal. Duas substituições opcionais podem também ser adjacentes entre si dentro de uma

20 cadeia contanto que isso resulte num composto quimicamente estável. Salvo se especificado de outra forma, se a substituição ocorrer na extremidade terminal, o átomo de substituição é ligado a um H na extremidade terminal. Por exemplo, se uma unidade C de

25 -CH₂CH₂CH₃ for opcionalmente substituída com -O-, o composto resultante poderia ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, or -CH₂CH₂OH.

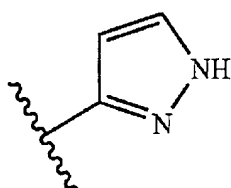
Salvo se indicado de outra forma, as estruturas aqui apresentadas também pretendem incluir todas as formas

30 isoméricas (ou conformacionais) (ex: enantioméricas, diastereoméricas e geométricas da estrutura; por exemplo, a configuração R e S para cada centro assimétrico, isômeros de dupla ligação (Z) e (E), e isômeros conformacionais (Z) e (E). Portanto, isômeros

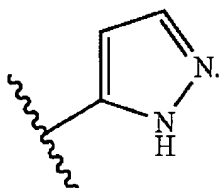
35 estereoquímicos simples, bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou

conformacionais) dos compostos da presente invenção estão incluídos no escopo da invenção.

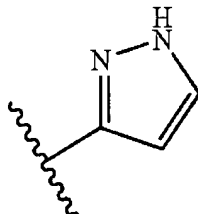
Salvo se indicado de outra forma, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão incluídas
 5 no escopo da invenção. Conforme é entendido pelo habilitado na técnica, um grupo pirazol pode ser representado de várias formas. Por exemplo, uma estrutura representada como



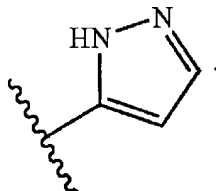
também representa outros possíveis tautômeros, tal como



10 Da mesma forma, uma estrutura representada como

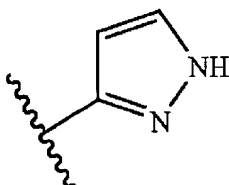


também representa outros possíveis tautômeros, tal como

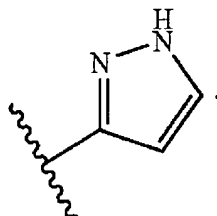


Salvo se indicado de outra forma, um substituinte pode girar livremente em torno de quaisquer ligações giratórias. Por exemplo, um substituinte representado

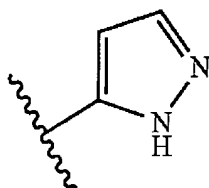
15 como



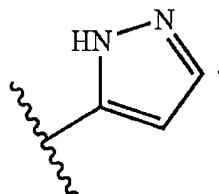
também representa



Da mesma forma, um substituinte representado como



também representa



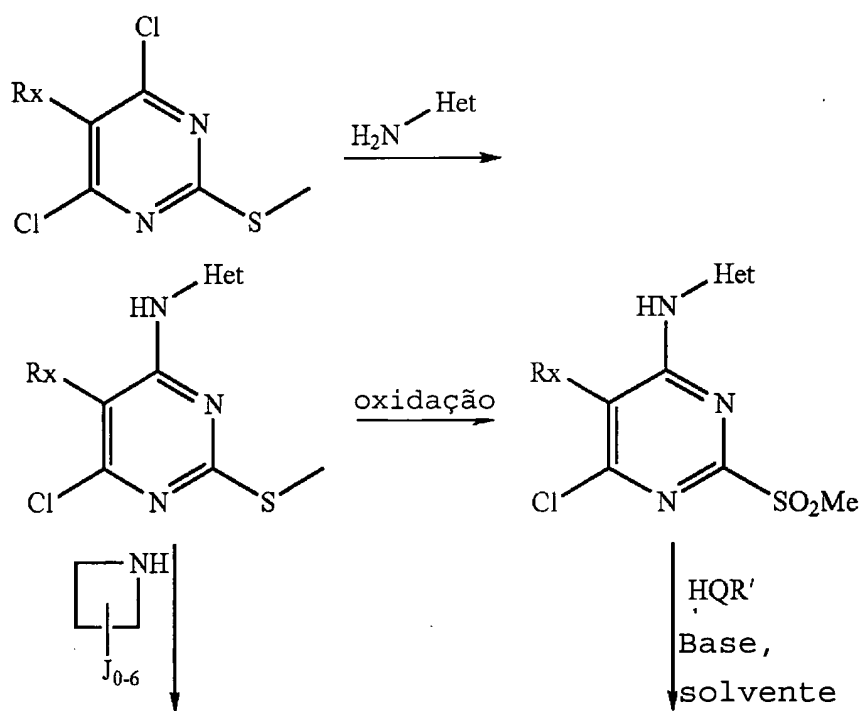
- 5 Adicionalmente, salvo se indicado de outra forma, as estruturas aqui representadas, também pretendem incluir compostos que diferem somente quanto à presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que possuem as estruturas da presente invenção, exceto quanto à substituição de hidrogênio com deutério ou trítio, ou a substituição de
- 10 um carbono com um carbono ^{13}C ou ^{14}C enriquecido também estão incluídos no escopo da presente invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas ou sondas analíticas em ensaios biológicos.
- 15

Os compostos da presente invenção podem ser preparados à luz do relatório utilizando etapas geralmente conhecidas pelo habilitado na técnica. Tais compostos podem ser analisados através de métodos conhecidos, inclusive, mas não limitados a LCMS (espectrometria de massa acoplada à cromatografia líquida) e NMR (ressonância magnética nuclear). Deve ficar entendido que as condições específicas mostradas abaixo são

20

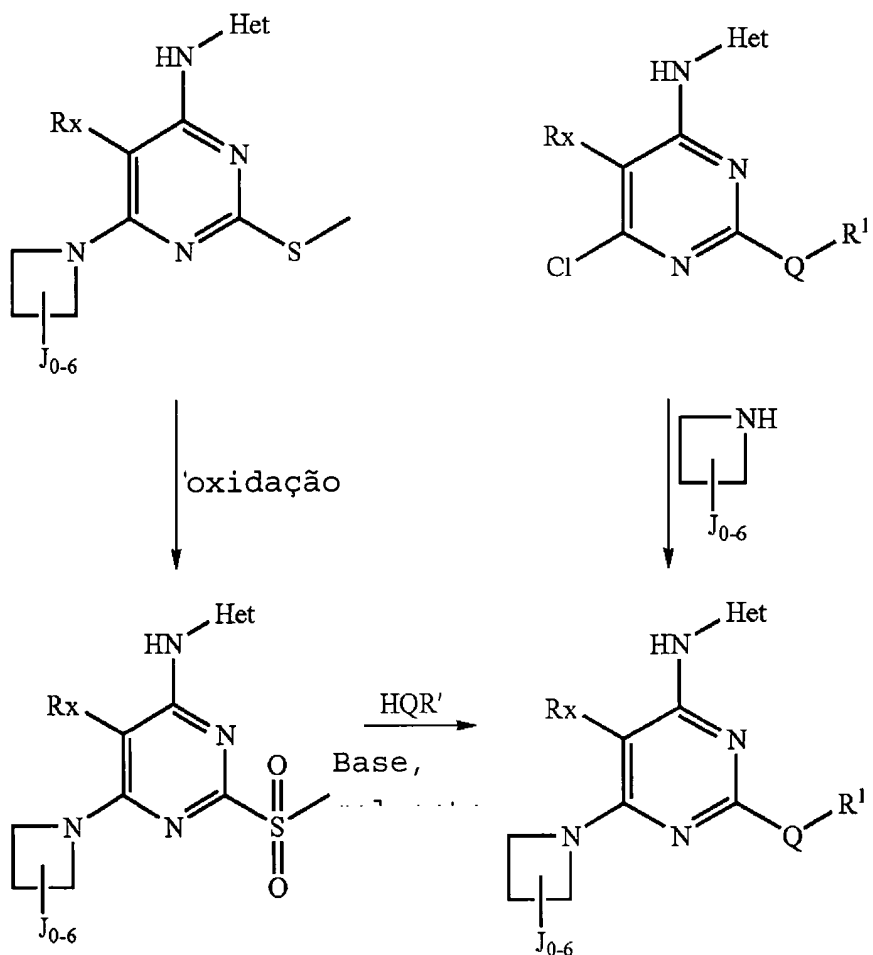
- apenas exemplos, e não pretendem limitar o escopo das condições que podem ser usadas no preparo dos compostos da presente invenção. Em vez disso, a presente invenção também inclui condições que seriam evidentes aos
- 5 habilitados na técnica à luz do presente relatório para preparo dos compostos da presente invenção. Salvo se indicado de outra forma, todas as variáveis nos esquemas seguintes são aqui definidas.
- São utilizadas as seguintes abreviações:
- 10 BOC é t-butiloxicarbonila
DIPEA é diisopropiletilamina
DMF é dimetilformamida
i-PrOH é álcool isopropílico
n-BuOH é n-butanol
- 15 t-BuOH é ter-butanol
EtOH é etanol
MeOH é metanol
EtOAc é acetato de etila
TFA é ácido trifluoroacético
- 20 DMSO é dimetil sulfóxido
Rt é tempo de retenção
F é fenila
DCM é diclorometano
MeCN é acetonitrila
- 25 THF tetrahydrofurano
TBTU é tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-
1,1,3,3-tetrametilurônio
HPLC é cromatografia líquida de alto desempenho
LCMS espectrometria de massa acoplada à cromatografia
- 30 líquida
¹H NMR é ressonância magnética nuclear

Esquema Geral



Método A

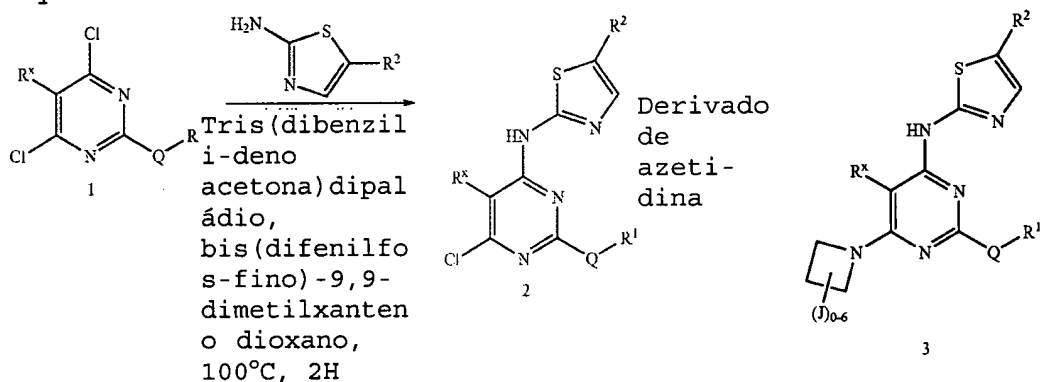
Método B



O esquema geral acima mostra alguns métodos para o preparo de compostos da presente invenção, onde a azetidina é diretamente ligada através de um átomo de

5 nitrogênio.

Esquema I



O Esquema I acima mostra uma via geral para a preparação de compostos da fórmula 3 (do Esquema I), onde R^x , R^1 , R^2 e J são conforme aqui definidos e Q é -

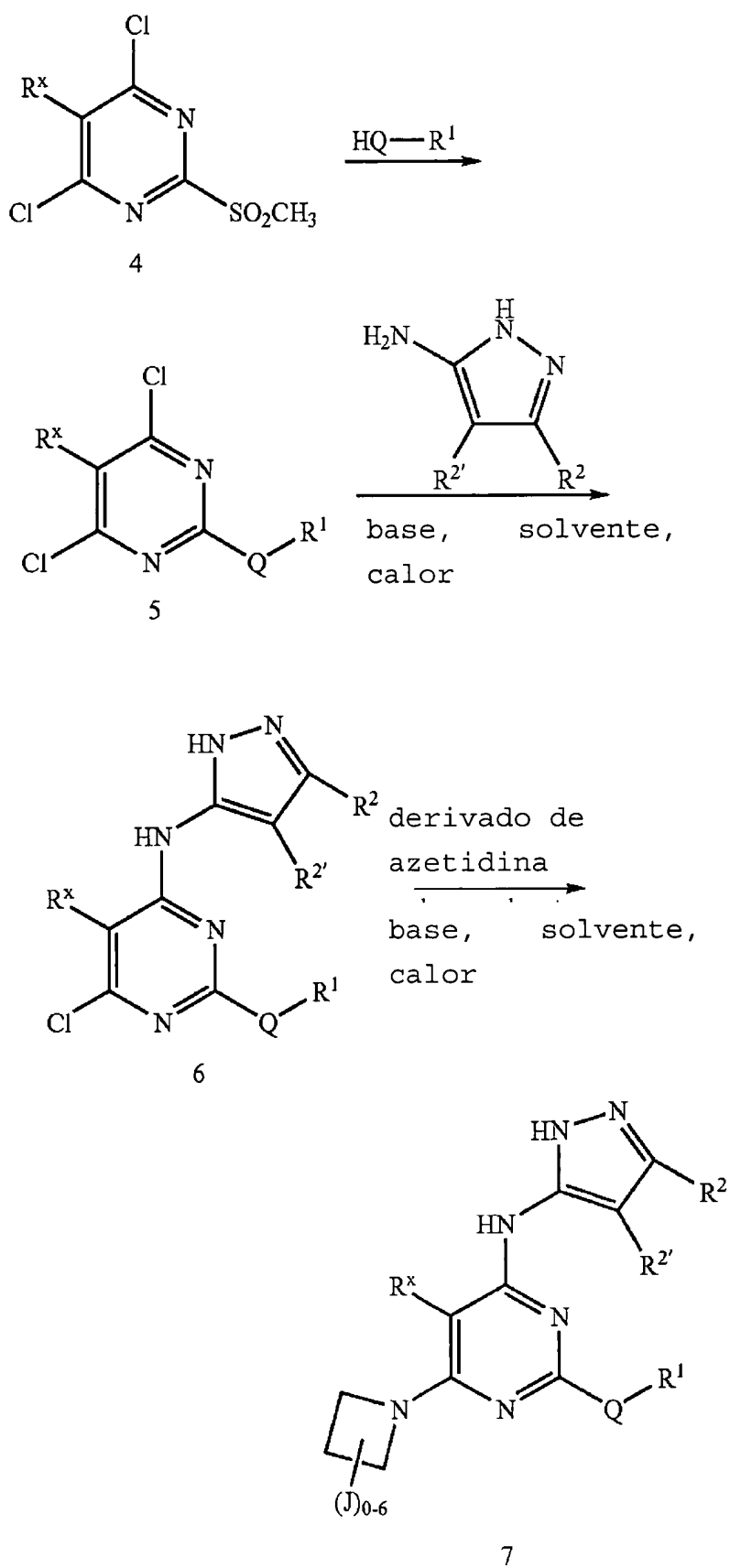
10 O-, $-NR^1-$, ou $-S-$. Em algumas concretizações, a pirimidina desclorada da fórmula 1 é aquecida na presença de uma base apropriada (ex: NaI/DIPEA) e um solvente apropriado (ex: DMF) com um aminotiazol

15 opcionalmente substituído para formar um composto da fórmula 2. Em outras concretizações, a pirimidina desclorada da fórmula 1 é aquecida na presença de um catalisador apropriado (vide esquema I), um solvente apropriado (ex: dioxano), e um aminotiazol

20 opcionalmente substituído sob condições de acoplamento conhecidas pelos habilitados na técnica para formar um composto de fórmula 2. O composto de fórmula 2 é então aquecido na presença de uma base apropriada (ex: DIPEA/NaI) e um solvente apropriado (ex: n-BuOH) com derivado de azetidina para formar um composto de

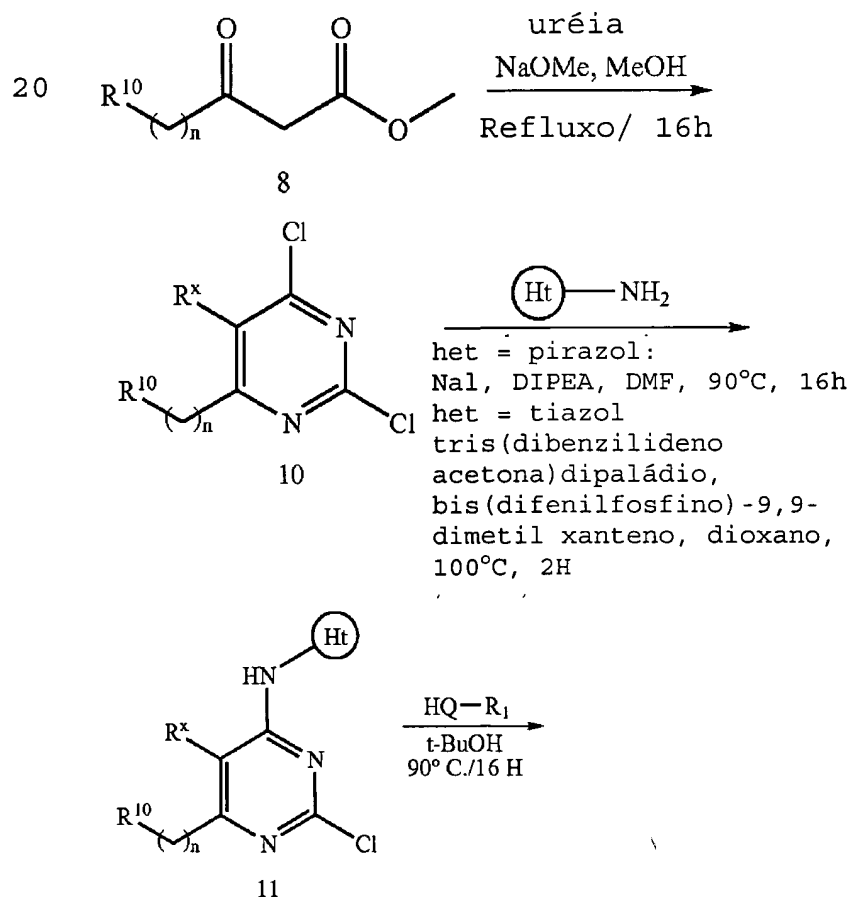
25 fórmula 3.

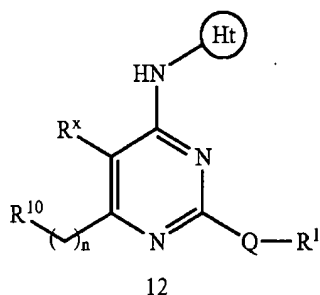
Esquema II



O Esquema II acima mostra uma via geral para a preparação de compostos de fórmula 7 (do Esquema II), onde R^x , R^1 , R^2 , $R^{2'}$, e J são conforme aqui definidos e Q é -O-, -NR'-, ou -S-. A pirimidina desclorada da fórmula 4 é combinada com HQ- R^1 para formar um composto de fórmula 5. Em algumas concretizações, os dois compostos são aquecidos na presença de um solvente apropriado (ex: t-BuOH) por 16 horas. Em outras concretizações, os dois compostos são misturados a 0°C na presença de acetonitrila e trietilamina por 1 hora. O composto de fórmula 5 é então aquecido na presença de um solvente apropriado (ex: DMF) e uma base apropriada (ex: DIPEA/NaI) com um aminopirazol opcionalmente substituído para formar um composto de fórmula 6, que é aquecido na presença de um derivado de azetidina na presença de um solvente apropriado (ex: n-BuOH) para formar um composto de fórmula 7.

Esquema III





O Esquema III acima mostra uma via geral para a preparação de compostos de fórmula 12 (do Esquema III), onde R^x , R^1 , R^{10} , e Ht são conforme aqui definidos, e Q é -O-, -NR'-, ou -S-. O cetoéster da fórmula 8 é

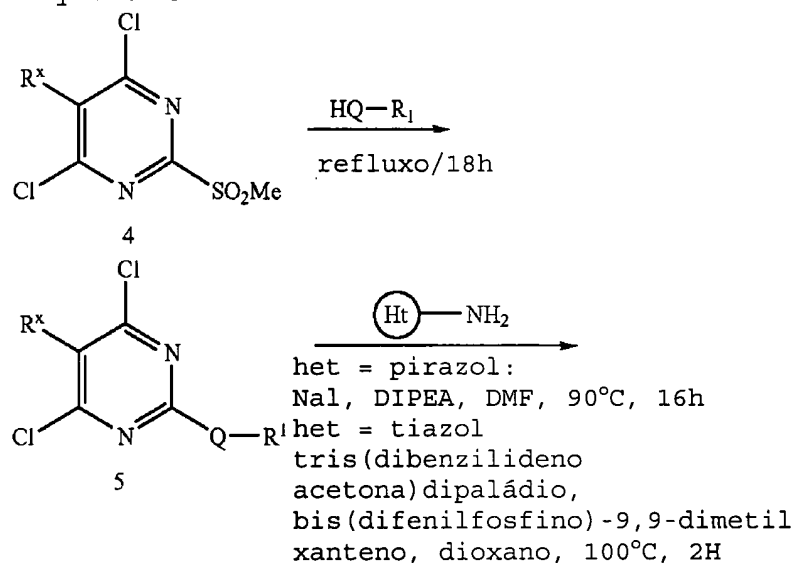
5 ciclizado na presença de uréia, um solvente adequado (ex: MeOH, EtOH), e uma base apropriada (ex: NaOMe) para formar dihidroxi pirimidina da fórmula 9. O composto de fórmula 9 é então clorado sob condições de

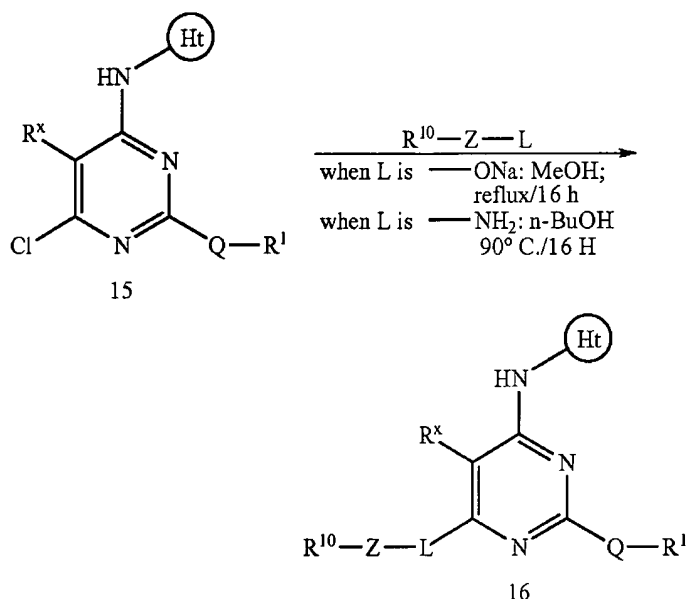
10 cloração apropriadas, tais como aquecimento na presença de POCl₃ e DIPEA, para formar uma dicloropirimidina da fórmula 10. A dicloropirimidina é então aquecida na presença de um amino-heteroarila apropriado sob condições adequadas conhecidas no estado da técnica

(vide Esquema III por exemplo) para formar um composto

15 de fórmula 11, que é posteriormente aquecido com HQ-R¹ na presença de um solvente apropriado (ex: t-BuOH) para formar um composto de fórmula 12.

Esquema IV



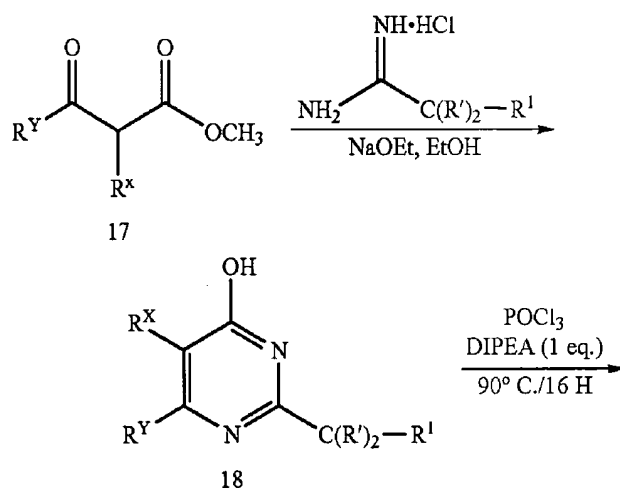


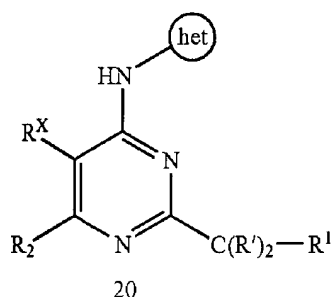
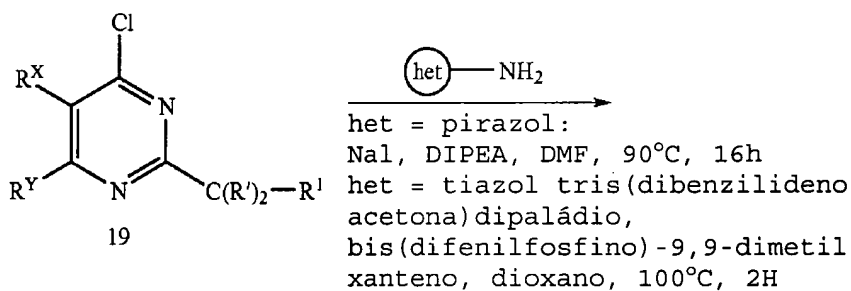
O Esquema IV acima mostra uma via geral para a preparação de compostos de fórmula 16 (do Esquema IV), onde L é um nucleófilo (tal como N, O, ou S), Q é -O-, -NR'-, ou -S-, e Z, R¹, R¹⁰, R^x, e Ht são conforme aqui

5 definidos. Dicloropirimidina da fórmula 4 é aquecida na presença de HQ-R¹ para formar a dicloropirimidina substituída da fórmula 5. O composto de fórmula 5 é então aquecido na presença de um amino-heteroarila apropriado sob condições apropriadas conhecidas no

10 estado da técnica (vide Esquema IV acima para os exemplos) para formar um composto de fórmula 15, que é aquecido com R¹⁰-Z-L, onde L é um nucleófilo apropriado (N, O, ou S), e Z e R¹⁰ são conforme aqui definido, para formar um composto de fórmula 16.

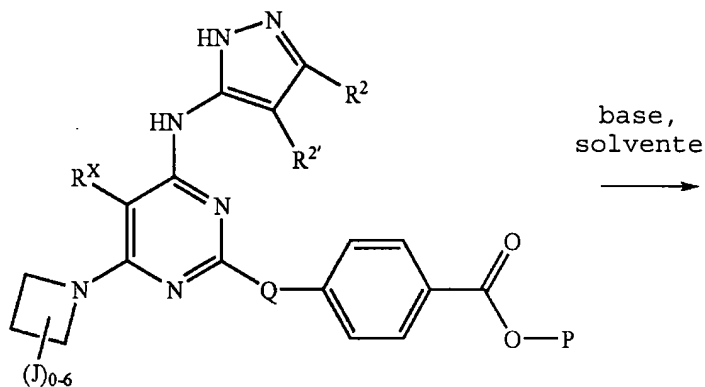
15 Esquema V

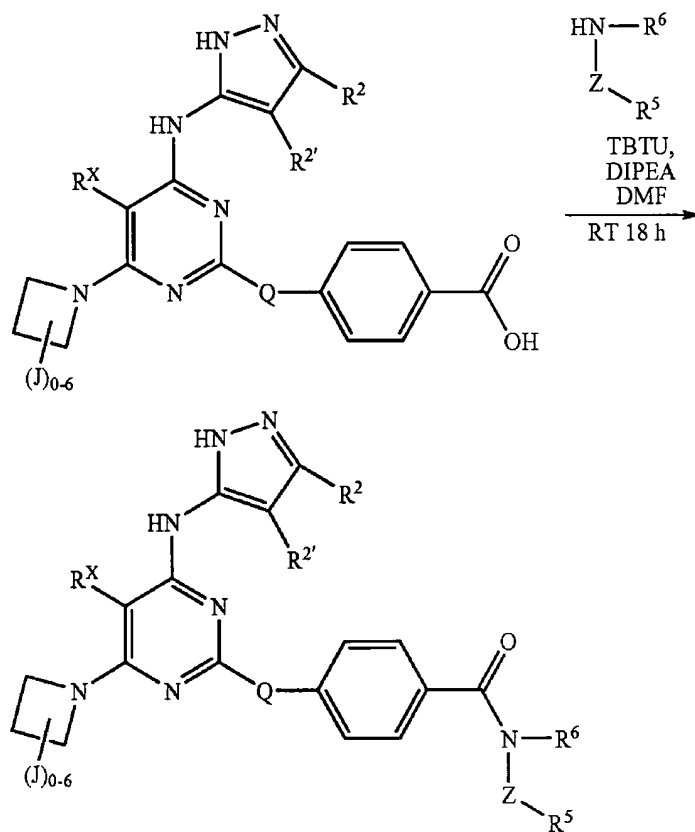




O Esquema V acima mostra uma via geral para a
 preparação de compostos de fórmula 20 (do Esquema 5),
 onde R^1 , R^X , R^Y , R' e Ht são conforme aqui definidos. O
 cetoéster da fórmula 17, juntamente com uma amidina
 5 substituída, cicliza para formar a hidroxipirimidina da
 fórmula 18. O composto de fórmula 18 é então clorado
 sob condições apropriadas de cloração conhecidas no
 estado da técnica (ex: $\text{POCl}_3/\text{DIPEA}$), para formar a
 cloropirimidina da fórmula 19. A cloropirimidina é
 10 então aquecida na presença de um aminoheteroarila
 apropriado sob condições apropriadas conhecidas no
 estado da técnica (esquema V acima para exemplos) para
 formar um composto de fórmula 20.

Esquema VI

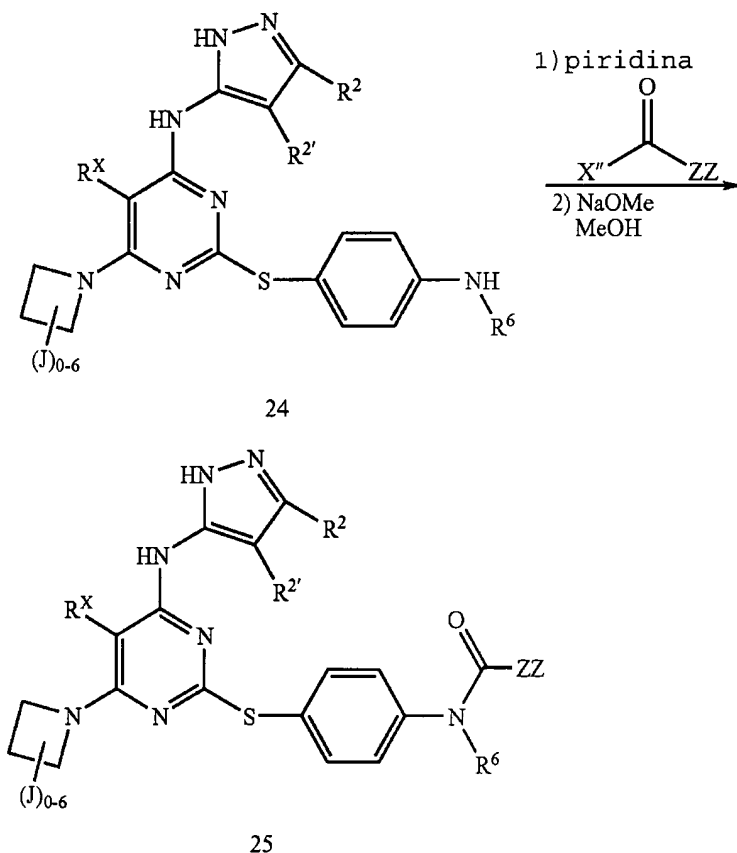




23

O Esquema VI acima mostra uma via geral para a preparação de compostos de fórmula 23 (do Esquema VI), onde R^x, R², R^{2'}, R⁵, R⁶, Z, J, e Ht são conforme aqui definidos. O ácido protegido da fórmula 21 é desprotegido com uma base apropriada (ex: NaOH) na presença de um solvente ou solventes apropriados (ex: THF/MeOH) para formar o ácido de fórmula 22. O ácido de fórmula 22 é então combinado com uma amina apropriada na presença de reagentes de acoplamento conhecidos pelo habilitado na técnica (ex: TBTU), uma base apropriada (ex: DIPEA), e um solvente apropriado (ex: DMF) para formar o composto de fórmula 23.

Esquema VII



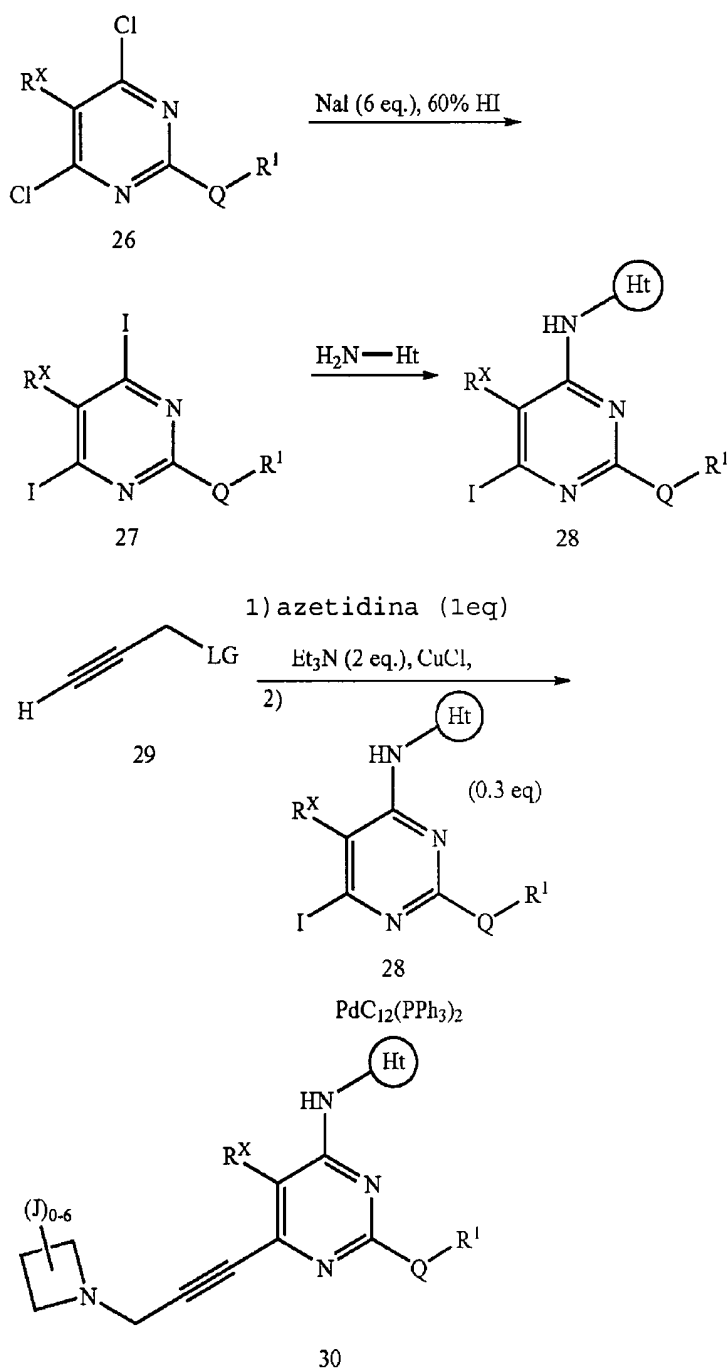
O Esquema VII acima mostra uma via geral de preparação dos compostos de fórmula 25 (do Esquema VII), onde R^X , R^2 , $R^{2'}$, R^6 , e J são conforme aqui definidos e ZZ é

5 $-N(R^6)-ZR^5$, $-O-ZR^5$, ou $-ZR^5$ onde R^5 , R^6 , e Z são conforme aqui definidos. O composto de 24 é combinado com um cloreto ácido apropriado (onde X'' é Cl) na presença de piridina para formar um composto intermediário que, mediante mistura na presença de metóxido de sódio e

10 metanol, forma o composto da fórmula 25. Em algumas concretizações, X'' pode ser OH , situação em que um reagente de acoplamento ácido apropriado é usado para acoplar o ácido à amina. Exemplos de reagentes de acoplamento de ácido apropriados incluem, porém não se

15 restringem a EDC, DCI, e HOBT. Solventes apropriados para essas reações de acoplamento incluem, porém não se restringem a THF, CH_2Cl_2 , e dioxano.

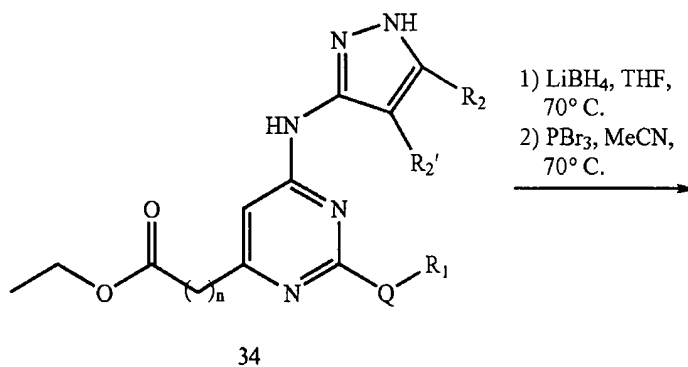
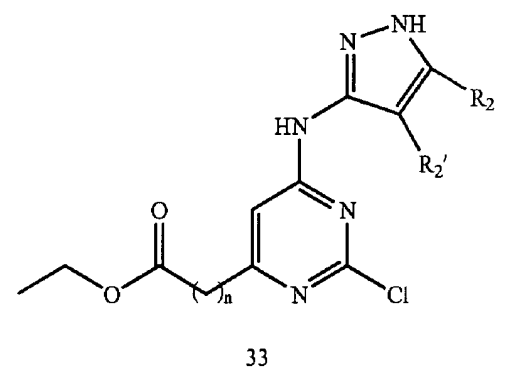
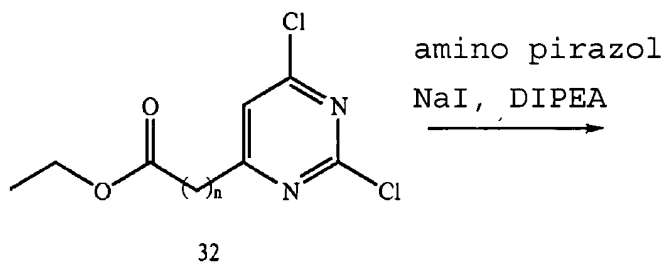
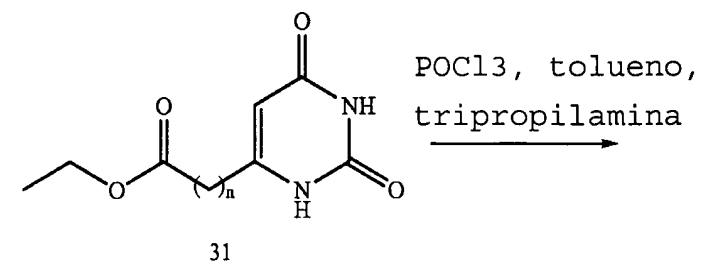
Esquema VIII

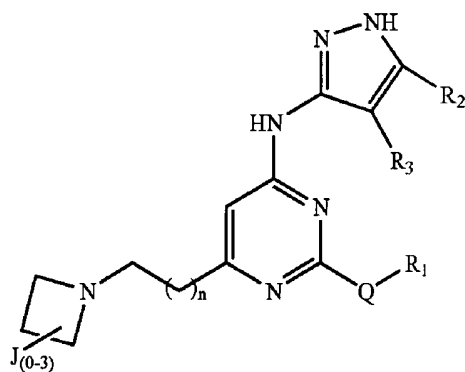
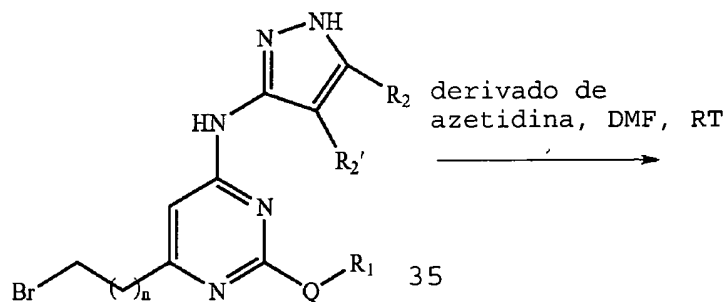


O Esquema VIII acima mostra uma via geral para a
 preparação de compostos de fórmula 30 (do Esquema VIII)
 5 onde Z é $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$. Dicloropirimidina 26 é
 convertida em pirimidina di-iodada 27 na presença de
 NaI e HI. O Composto 27 é combinado com um
 aminoheteroarila para formar o composto 28. O Composto
 29 é então combinado com azetidina sob condições de
 10 deslocamento básicas para formar propinil-azetidina

opcionalmente substituída que é combinada com o composto 28 sob condições de acoplamento de paládio para formar um composto de fórmula 30.

Esquema IX



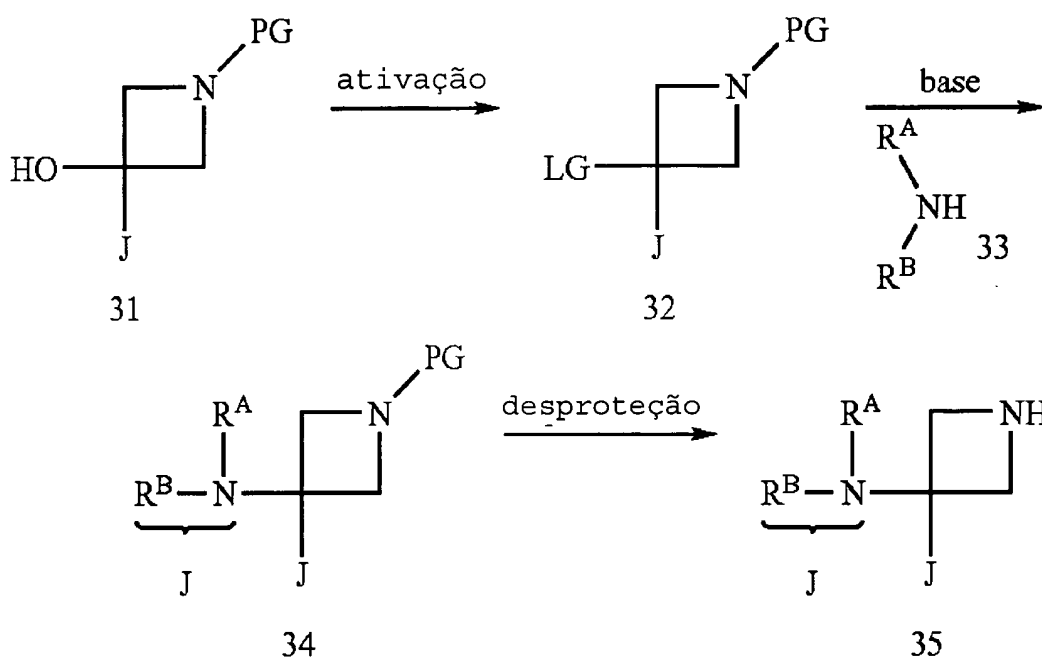


O Esquema IX acima mostra uma via geral para a
 5 preparação de compostos de fórmula 36 (no Esquema IX)
 onde R^2 , $R^{2'}$, R^1 , e J são conforme aqui definido e Q é -
 O-, -NR'-, ou -S-. O Composto 31 é convertido em
 dicloro pirimidina 32 tratando 31 com POCl₃ na presença
 de um solvente apropriado (ex: tolueno) e na presença
 10 de uma base apropriada (ex: tripropilamina). O Composto
 32 é então aquecido na presença de um solvente
 apropriado (ex: DMF) e uma base apropriada (ex:
 DIPEA/NaI) com um aminopirazol opcionalmente
 substituído para formar um composto de fórmula 33. A
 15 pirimidina clorada de fórmula 33 é combinada com HQ- R^1
 para formar um composto de fórmula 34 e os dois
 compostos são aquecidos na presença de um solvente
 apropriado (ex: t-BuOH). A redução do éster e o
 tratamento do álcool correspondente com PBr₃ leva à
 20 formação de bromoderivado 35. O bromoderivado 35 pode
 ser então tratado com uma variedade de azetidinas à

temperatura ambiente na presença de um solvente apropriado (ex: DMF) para dar o composto final 36.

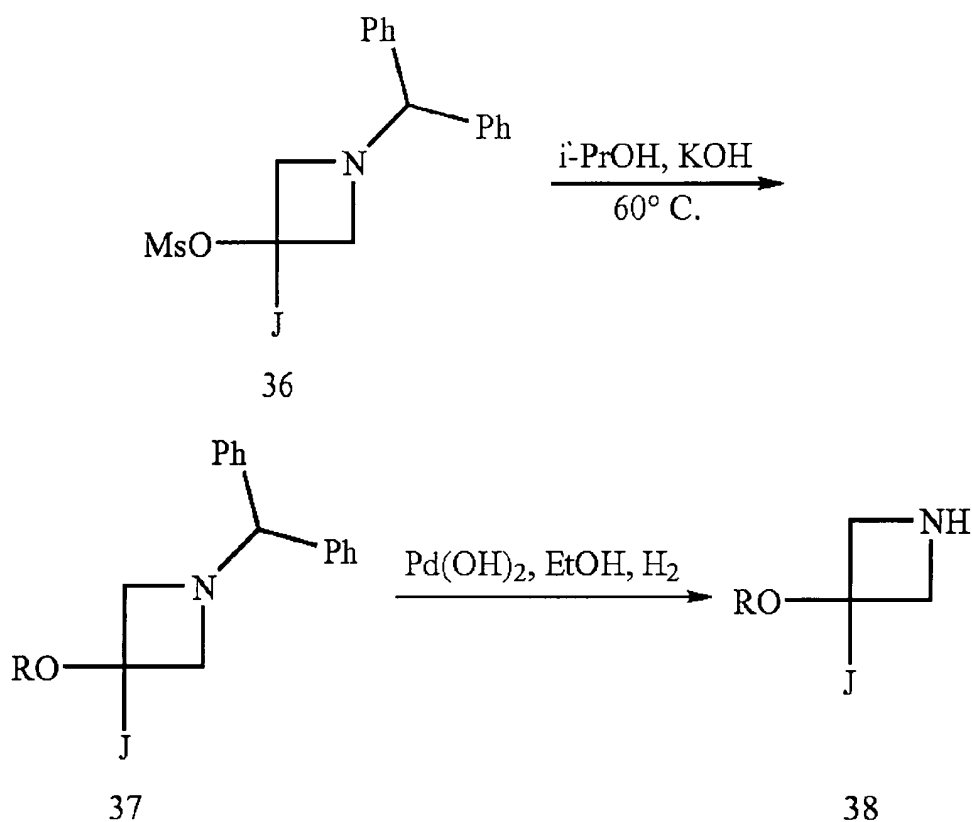
Os esquemas seguintes mostram métodos para sintetizar diversos tipos de azetidinas. Essas azetidinas podem ser usadas para formar compostos da presente invenção de acordo com os métodos aqui descritos.

Esquema A



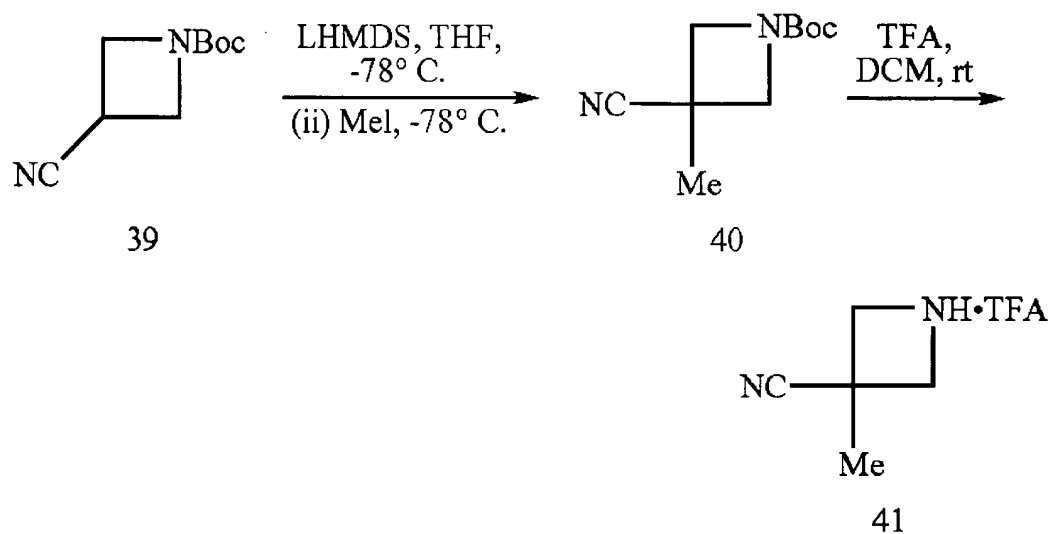
O Esquema A acima mostra uma via geral para a preparação de azetidinas N-substituídas onde pelo menos um grupo J é ligado à azetidina através de um átomo de nitrogênio. A azetidina protegida 31 é ativada com um grupo de saída apropriado sob condições apropriadas para formar azetidina 32, que, mediante tratamento com $\text{NHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ sob condições básicas, forma azetidina substituída com amina 34. A azetidina 34 é então desprotegida sob condições apropriadas de desproteção de nitrogênio para formar o composto 35.

Esquema B



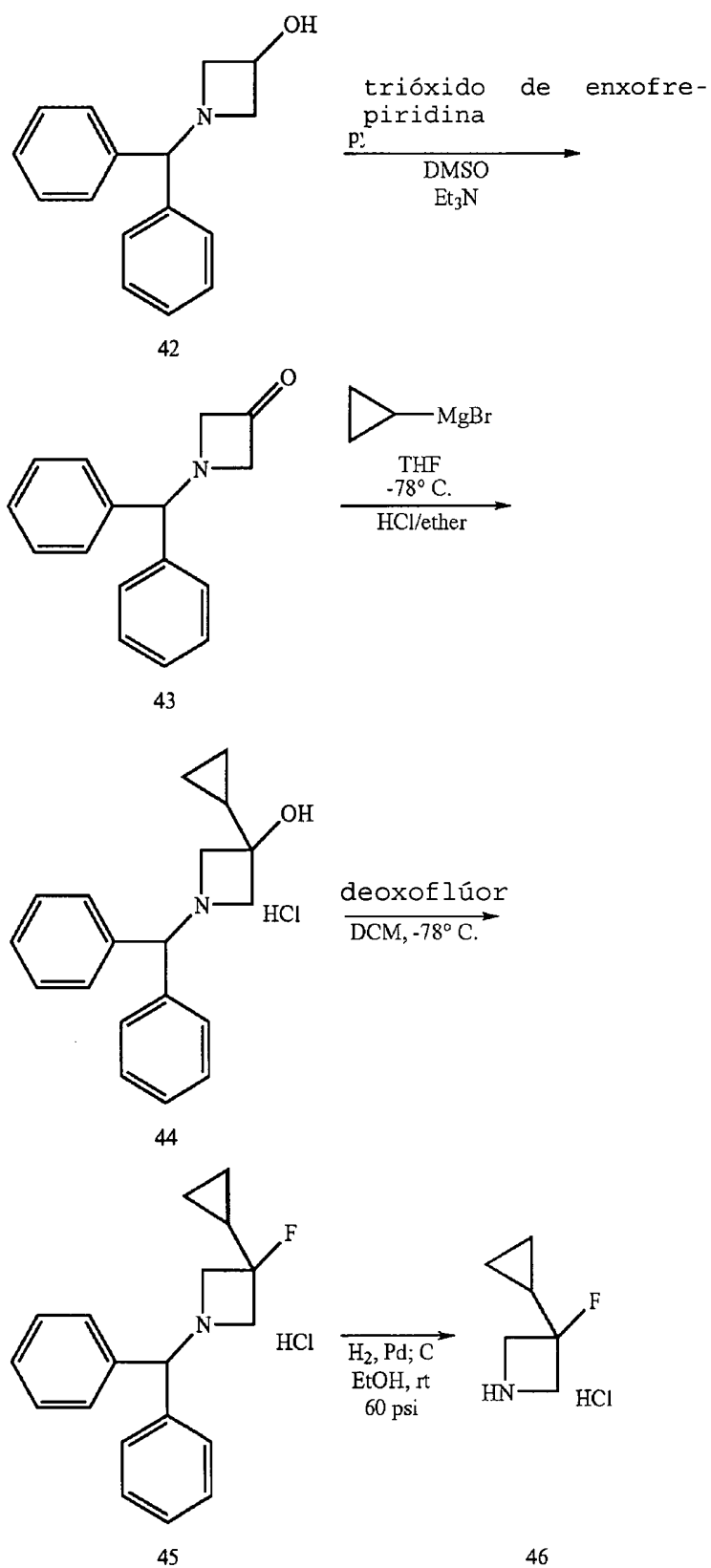
O Esquema B acima mostra uma via geral para a preparação de azetidinas O-substituídas onde pelo menos um grupo J é OR onde R é H ou alquila C₃₋₆.

Esquema C



5 O Esquema C acima mostra uma via geral para a preparação de azetidinas substituídas onde J é CN e alquila C₁₋₆.

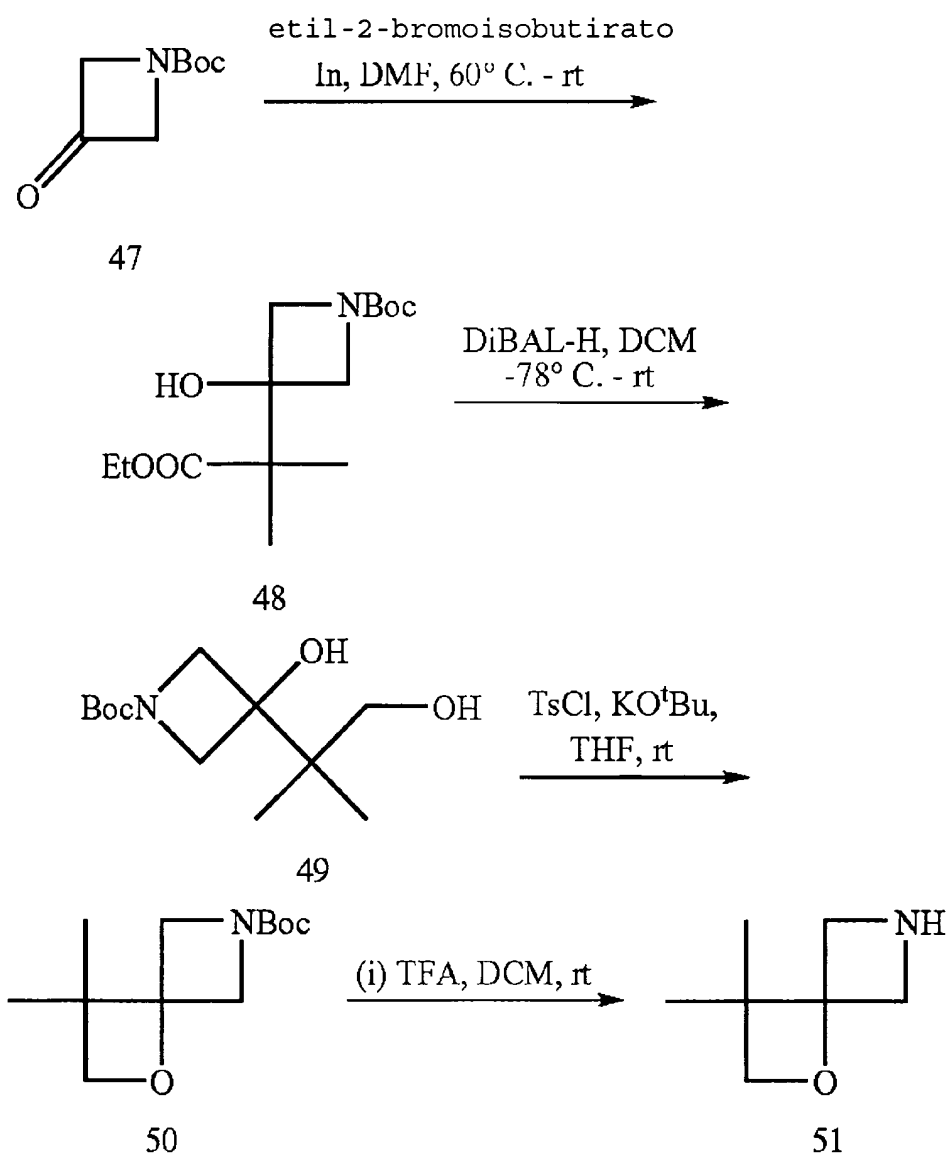
Esquema D



O Esquema D mostra uma via geral para a preparação de azetidinas substituídas com ciclopropil-fluoro. O

- Composto 42 é oxidado sob condições apropriadas para formar o composto 43, que, sob condições Grignard apropriadas, é combinado com ciclopropil-MgBr para formar a azetidina substituída com ciclopropila 44. O
- 5 Composto 44 é então fluorado sob condições adequadas de fluoração para formar 45, que é hidrogenado sob condições Pd/C para formar a azetidina desprotegida livre 46.

Esquema E

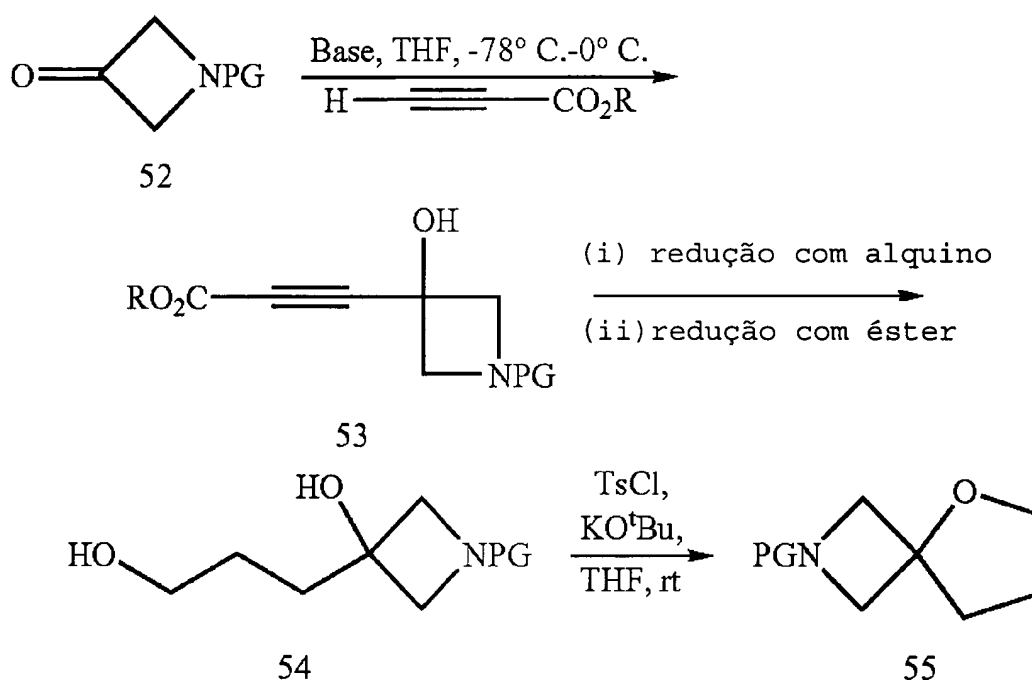


- 10 O Esquema E mostra uma via geral para a preparação de azetidinas espirocíclicas de 4 membros. A azetidina 47 protegida é combinada com etil-2-bromoisobutirato para formar o composto 48. O Composto 48 é então

desprotegido com DiBAL para formar o composto 49. O Composto 49 é então ciclizado sob condições apropriadas para formar a azetidina espirocíclica 50. O Composto 50 é então desprotegido sob condições padrão para formar o

5 composto 51.

Esquema F



Os Esquemas E e F acima mostram uma via geral para a preparação azetidinas espirocíclicas de 4 e 5 membros. No esquema acima, PG significa grupos protetores de nitrogênio conhecidos no estado da técnica. R é alquila C₁₋₆. A azetidinona protegida 52 é combinada com um alquinil éster para formar o composto 53. O grupo alquinila de composto 53 é então reduzido, seguido pela redução do éster no composto 53 para formar o composto

10 54, que é ciclizado sob condições apropriadas (ex: TsCl, KO^tBu) para formar o espirociclo 55. A redução de alquinos e ésteres são conhecidos no estado da técnica. Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a processos para preparar os compostos da presente

15 20 invenção.

Um aspecto da presente invenção refere-se a um método para tratar um estado patológico em pacientes e que é

atenuado através do tratamento com um inibidor de proteína quinase, método que compreende administrar a um paciente necessitado de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I (aqui incluindo Ia, Ib, II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, e II-g). O método é particularmente útil para tratar um estado patológico que é aliviado pelo uso de um inibidor de uma quinase tal como Aurora quinases ((Aurora A, Aurora B, Aurora C), FLT-3, JAK-2, JAK-3, ITK, Abl, Abl(T315I), Arg, FGFR1, MELK, MLK1, MuSK, Ret, TrkA, PLK4, Tie-2, e TrkA.

A atividade dos compostos como inibidores de proteína quinase pode ser testada *in vitro*, *in vivo* ou numa linhagem celular. Ensaio *in vitro* incluem ensaios que determinam a inibição ou da atividade da quinase ou da atividade de ATPase da quinase ativada. Os ensaios alternados *in vitro* quantificam a capacidade de o inibidor ligar-se à proteína quinase e podem ser medidos radiomarcando-se o inibidor antes da ligação, isolando-se o complexo inibidor/quinase e determinando-se a quantidade de ligado radiomarcado, ou executando-se um experimento competitivo no qual novos inibidores são incubados com o ligado de quinase a radioligantes conhecidos.

Outro aspecto da presente invenção é dirigido a um método para tratar câncer num indivíduo necessitado do mesmo, compreendendo a administração seqüencial ou a co-administração de um composto da presente invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro agente terapêutico. Em algumas concretizações, dito agente terapêutico adicional é selecionado de um agente antineoplásico, agente anti-proliferativo, ou de um agente quimioterápico.

Em algumas concretizações, dito agente terapêutico adicional é selecionado de camptotecina, o inibidor de MEK: U0126, um inibidor de KSP (proteína de fuso tipo

cinesina), adriamicina, interferons, e derivados de platina, tal como Cisplatina.

Em outras concretizações, dito agente terapêutico adicional é selecionado de taxanos, inibidores de bcr-abl (tal como Gleevec, dasatinibe, e nilotinibe); inibidores de EGFR (tal como Tarceva e Iressa); agentes danificadores de DNA (tal como cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, inibidores de topoisomerase, e antraciclinas); e anti-metabólitos (tal como AraC e 5-FU).

Em outras concretizações ainda, dito agente terapêutico adicional é selecionado de camptotecina, doxorubicina, idarubicina, cisplatina, taxol, taxotere, vincristina, tarceva, o inibidor de MEK, U0126, um inibidor de KSP, vorinostat, Gleevec, dasatinibe e nilotinibe.

Em outra concretização, dito agente terapêutico adicional é selecionado de inibidores de Her-2 (tal como Herceptina); inibidores de HDAC (tal como vorinostat), inibidores de VEGFR (tal como Avastin), inibidores de c-KIT e FLT-3 (tal como sunitinibe) inibidores de BRAF (tal como BAY 43-9006 da Bayer), inibidores de MEK (tal como o PD0325901 da Pfizer); venenos do fuso (tal como Etoposídeos e partículas de paclitaxel ligadas a proteína (tal como Abraxane®).

Outras terapias ou agentes antineoplásicos que podem ser usados em combinação com os agentes antineoplásicos da presente invenção incluem cirurgia, radioterapia (em alguns exemplos, radiação gama, radioterapia por feixe de neutrons, radioterapia por feixe de elétrons, terapia protônica, braquiterapia, e isótopos radioativos sistêmicos, para citar alguns), terapia endócrina, modificadores de resposta biológica (interferons, interleucinas, e fator de necrose tumoral (TNF) para citar alguns), hipertermia e crioterapia, agentes para atenuar quaisquer efeitos adversos (ex: antieméticos), e outros fármacos quimioterápicos aprovados, inclusive, porém não restritos a fármacos

alquilantes (mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, Melfalan, Ifosfamida), antimetabólitos (Metotrexate), antagonistas de purina e antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-Fluorouracil, Cytarabile, Gemciutabine), venenos do fuso (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etoposide, Irinotecan, Topotecan), antibióticos (Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosouréias (Carmustina, Lomustina), íons inorgânicos (Cisplatina, Carboplatina), enzimas (Asparaginase), e hormônios (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida, e Megestrol), Gleevec™, dexametasona, e ciclofosfamida.

Um composto da presente invenção pode também ser útil para tratar câncer em combinação com os seguintes agentes terapêuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); Aldesleukin (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethylol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido arsênico (Trisenox®); asparaginase (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfan intravenoso (Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina com Polifeprosan 20 Implante (Gliadel Wafer®); celecoxibe (Celebrex®); cetuximabe (Erbitux®); clorambucil (Leukeran®); cisplatina (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorubicina lipossômica (DanuoXome®);

daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin[®]);
daunorubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); Denileukin
diftitox (Ontak[®]); dexrazoxano (Zinecard[®]); docetaxel
(Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS[®]);
5 doxorubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicina
(Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicina lipossômica
(Doxil[®]); propionato de dromostanolona
(dromostanolone[®]); propionato de dromostanolona
(Masterone injection[®]); Solução de Elliott's B
10 (Elliott's B Solution[®]); epirubicina (Ellence[®]);
Epoetina alfa (epogen[®]); erlotinibe (Tarceva[®]);
estramustina (Emcyt[®]); fosfato de etoposídeo
(Etopophos[®]); etoposídeo, VP-16 (Vepesid[®]); exemestano
(Aromasin[®]); Filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina
15 (intraarterial) (FUDR[®]); fludarabina (Fludara[®]);
fluorouracil, 5-FU (Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]);
gefitinibe (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab
ozogamicina (Mylotarg[®]); acetato de goserelina (Zoladex
Implant[®]); acetato de goserelina (Zoladex[®]); acetato de
20 histrelina (Histrelin implant[®]); hidroxiuréia
(Hydrea[®]); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin[®]); idarubicina
(Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); mesilato de imatinibe
(Gleevec[®]); interferon alfa 2a (Roferon A[®]); Interferon
alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]);
25 lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]);
leucovorin (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); Acetato de
Leuprolide (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]);
lomustina, CCNU (CeeBU[®]); mecloretamina, mostarda de
nitrogênio (Mustargen[®]); acetato de megestrol
30 (Megace[®]); melfalan, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina,
6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex
tabs[®]); metotrexato (Methotrexate[®]); metoxsalen
(Uvadex[®]); mitomicina C (Mutamycin[®]); mitotano
(Lysodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); fenpropionato
35 de nandrolona (Durabolin-50[®]); nelarabina (Arranon[®]);
Nofetumomab (Verluma[®]); Oprelvekin (Neumega[®]);
oxaliplatina (Eloxatin[®]); paclitaxel (Paxene[®]);

paclitaxel (Taxol[®]); partículas de paclitaxel ligadas a proteína (Abraxane[®]); palifermin (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine)[®]); pegaspargase (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed dissódico (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); porfimer sódico (Photofrin[®]); procarbazona (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); Rasburicase (Elitek[®]); Rituximab (Rituxan[®]); sargramostim (Leukine[®]); Sargramostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinibe (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); teniposídeo, VM-26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Thioguanine[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecan (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); Trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); Uracil Mustard (Uracil Mustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); zoledronato (Zometa[®]) e vorinostat (Zolinza[®]).

Para uma discussão abrangente de terapias antineoplásicas consulte <http://www.nci.nih.gov/>, uma listagem de fármacos oncológicos aprovados pelo FDA em <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, and The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência.

Os inibidores da proteína quinase ou de seus sais farmacêuticos podem ser formulados em composições farmacêuticas para administração em animais ou humanos. Essas composições farmacêuticas, que compreendem uma quantidade do inibidor da proteína eficaz para tratar ou prevenir uma condição mediada por quinase e um portador farmacêuticamente aceitável, são outra concretização da presente invenção.

O termo "condição mediada por proteína quinase" conforme aqui utilizado, significa doenças ou outras condições nocivas à saúde na qual uma proteína quinase é conhecida por desempenhar alguma função. Tais

5 condições incluem, sem limitação, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, alergia e asma.

O termo "câncer" inclui, porém não se restringe aos

10 seguintes tipos de câncer: mama, ovário; colo do útero; próstata; testículos, trato genitourinário; esôfago; laringe; glioblastoma; neuroblastoma; estômago; pele; ceratoacantoma; pulmão, carcinoma epidermóide, carcinoma de grandes células, carcinoma de pequenas

15 células, adenocarcinoma pulmonar, de pulmão não de pequenas células; ossos; cólon; adenoma; pâncreas; adenocarcinoma; tireóide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de bexiga; carcinoma

20 hepático e de vias biliares; carcinoma renal; distúrbios mielóides; distúrbios linfóides; Hodgkins, células pilosas; cavidade bucal e faringe (oral), lábios, língua, boca, faringe; intestino delgado; cólon-retos, intestino grosso, reto; cérebro e sistema

25 nervoso central; e leucemia.

O termo "câncer" também inclui, porém não se restringe aos seguintes cânceres: epidermóide Oral: cavidade bucal, lábios, língua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma,

30 liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmão: carcinoma broncogênico (de célula escamosa ou epidermóide, indiferenciado de pequenas células, indiferenciado de grandes células, não de pequenas células, adenocarcinoma, carcinoma alveolar

35 (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esôfago (carcinoma de células escamosas, laringe,

adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), pâncreas (adenocarcinoma ductal, insulino, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinóides, vipoma), intestino

5 grosso ou delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso ou intestino delgado (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma), cólon, cólon-

10 reto, colorretal; reto. Trato Genito-urinário: rins (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma celular transitório, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma),

15 testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma celular intersticial, carcinoma, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatóides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma,

20 hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangiona, vias biliares; Ósseo: sarcoma osteogênico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula reticular), mieloma

25 múltiplo, tumor maligno de célula gigante, cordoma, osteocondroma, (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores de célula gigante; Sistema Nervoso Central: Esqueleto (osteoma, hemangioma,

30 granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores

35 congênitos), medula espinhal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), colo do útero (carcinoma cervical,

displasia cervical pré-tumoral), ovários (carcinoma
 ovariano [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma
 mucinoso, carcinoma não classificado], tumores de
 células granulosas-tecais, tumores de células de
 5 Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva
 (carcinoma de célula escamosa, carcinoma
 intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma,
 melanoma), vagina (carcinoma de células claras,
 carcinoma de células escamosas, sarcoma botrióide
 10 (rabdomyosarcoma embrionário), trompas de Falópio
 (carcinoma), mama; Hematológico: sangue (leucemia
 mielóide[aguda e crônica], leucemia linfoblástica
 aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças
 mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome
 15 mielodisplásica); doença de Hodgkin, linfoma não-
 Hodgkin [linfoma maligno] célula pilosa; distúrbios
 linfóides; Pele: melanoma maligno, carcinoma de célula
 basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi,
 ceratoacantoma, nevo displásico (mola), lipoma,
 20 angioma, dermatofibroma, quelóides, psoríase; Glândula
 Tireóide: carcinoma papilar da tireóide, carcinoma
 folicular da tireóide; carcinoma medular da tireóide,
 câncer de tireóide indiferenciado, neoplasia endócrina
 múltipla tipo 2A, neoplasia endócrina múltipla tipo 2B,
 25 câncer medular de tireóide familiar, feocromocitoma,
 paraganglioma; e Glândulas Supra-Renais: neuroblastoma.
 Assim, o termo "célula cancerosa", conforme aqui
 citado, inclui uma célula afetada por qualquer uma das
 condições acima identificadas. Em algumas
 30 concretizações, o câncer é selecionado de colorretal,
 tireóide, ou câncer de mama.
 O termo "condição mediada por Aurora" ou "doença
 mediada por Aurora" conforme aqui utilizado, significa
 qualquer doença ou outra condição nociva à saúde na
 35 qual a Aurora (Aurora A, Aurora B e Aurora C) é
 conhecida por desempenhar alguma função. Tais condições
 incluem, sem limitação, câncer, tal como o colorretal,

de tireóide, e câncer de mama; e distúrbios mieloproliferativos, tais como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mielóide com mielofibrose, leucemia mielógena crônica (CML), leucemia
5 mielomonocítica crônica, síndrome hipereosinofílica, leucemia mielomonocítica juvenil, e doença mastocitária sistêmica.

Em algumas concretizações, os compostos da presente invenção são úteis para tratar câncer, tais como
10 colorretal, tireóide, de mama, e câncer de pulmão; e distúrbios mieloproliferativos, tais como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mielóide com mielofibrose, leucemia mielógena crônica, leucemia mielomonocítica crônica, síndrome hipereosinofílica,
15 leucemia mielomonocítica juvenil, e doença mastocitária sistêmica.

Em algumas concretizações, os compostos da presente invenção são úteis para tratar distúrbios hematopoiéticos, em especial, leucemia mielógena aguda
20 (AML), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia promielocítica aguda (APL), e leucemia linfocítica aguda (ALL).

Além dos compostos da presente invenção, derivados ou profármacos farmacologicamente aceitáveis dos compostos
25 da presente invenção podem também ser empregados em composições para tratar ou prevenir os distúrbios acima identificados.

Um "derivado ou profármaco farmacologicamente aceitável" significa qualquer sal, éster, sal de um éster ou outro
30 derivado farmacologicamente aceitável de um composto da presente invenção que, mediante administração a um receptor, é capaz de prover, seja direta ou indiretamente, um composto da presente invenção ou um metabólito inibitoriamente ativo ou seu resíduo. Tais
35 derivados ou profármacos incluem os que aumentam a biodisponibilidade dos compostos da presente invenção, quando tais compostos são administrados a um paciente

(ex: permitindo que um composto administrado oralmente seja mais facilmente absorvido pela corrente sangüínea) ou que aumentam a liberação do composto original para um compartimento biológico (ex: cérebro ou sistema linfático) em relação às espécies originais.

Exemplos de profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem, sem restrição, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, sais metálicos e ésteres de sulfonato.

Os compostos da presente invenção podem existir na forma livre para tratamento, ou, quando apropriado, como um sal farmaceuticamente aceitável.

Conforme aqui utilizado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais de um composto que são, no escopo de critério médico confiável, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevidas e similares, e são proporcionais à razoável relação risco/benefício.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem os derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. Esses sais podem ser preparados in situ durante o isolamento e purificação final dos compostos. Sais de adição de ácido podem ser preparados 1). reagindo-se o composto purificado na sua forma em base livre com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado e 2). isolando-se o sal assim formado.

Exemplos de sais de adição de ácido apropriados incluem acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato,

palmoato, pectinato, perssulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Outros ácidos, tais como oxálico, embora
5 não sejam por si próprios farmacêuticamente aceitáveis, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários para obter compostos da invenção e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Sais de adição de base podem ser preparados 1).
10 reagindo-se o composto purificado em sua forma ácida com uma base orgânica ou inorgânica apropriada e 2). isolando-se o sal assim formado. Sais derivados de bases apropriadas incluem sais metálicos alcalinos (ex: sódio e potássio), sais
15 metálicos alcalinoterrosos (ex: magnésio), amônio e $N^+(\text{alquila } C_{1-4})_4$. A presente invenção também prevê a quaternização de quaisquer grupos básicos contendo nitrogênio dos compostos aqui descritos. Produtos solúveis em água ou óleo ou dispersíveis podem ser
20 obtidos através de tal quaternização. Sais de adição de base também incluem sais metálicos alcalinos ou metálicos alcalinoterrosos. Sais metálicos alcalinos ou metálicos alcalinoterrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e
25 similares. Outros sais farmacêuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, cátions atóxicos de amônio, amônio quaternário e de amina formados utilizando contra-íons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila
30 inferior e sulfonato de arila. Outros ácidos e bases, embora não sejam por si próprios farmacêuticamente aceitáveis, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição de ácido ou de base
35 farmacêuticamente aceitáveis. Portadores farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados nessas composições farmacêuticas incluem, porém

- não se restringem a trocadores iônicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina sérica humana, substâncias tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas glicerídicas parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato dissódico, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trisilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.
- As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, através de inalação por pulverização, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral", conforme aqui utilizado, inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intraperitoneal, intrahepática, intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão.
- Formas injetáveis estéreis das composições da presente invenção podem ser uma suspensão aquosa ou oleaginosa. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com as técnicas conhecidas no estado da técnica utilizando agentes de dispersão ou umectantes apropriados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão estéril injetável num diluente ou solvente atóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são

convencionalmente empregados como meio solvente ou de suspensão. Para essa finalidade, um óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo os mono ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, da mesma forma que os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante alcoólico de cadeia longa, tais como carboximetilcelulose ou agentes dispersantes similares que são comumente utilizados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros surfactantes comumente utilizados, tais como os Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou intensificadores de biodisponibilidade que são comumente utilizados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis podem também ser usados para fins da formulação.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável inclusive, porém não restrito a cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, portadores comumente utilizados podem incluir lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, podem também ser adicionados.

Para administração oral na forma de cápsula, diluentes úteis podem incluir lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo pode ser combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes podem também ser adicionados.

Alternativamente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados misturando-se o agente com um excipiente não irritante apropriado que seja sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura retal de forma a se derreter no reto para liberação do fármaco. Tais materiais podem incluir manteiga de cacau, cera de abelhas e polietileno glicóis.

- 10 As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos de fácil acesso pelas aplicações tópicas, incluindo doenças dos olhos, pele, ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas apropriadas podem ser preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

A aplicação tópica no trato intestinal inferior pode ser efetuada numa formulação de supositório retal (vide acima) ou numa formulação de enema apropriada. Adesivos transdérmicos topicamente podem também ser usados.

- Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas numa pomada apropriada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais portadores. Portadores para administração tópica dos compostos da presente invenção podem incluir, porém não se restringem a óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, composto de propileno glicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas numa loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis. Portadores apropriados podem incluir, porém não se restringem a óleo mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água. Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem

ser formuladas na forma de suspensões micronizadas em solução salina estéril isotônica de pH ajustado, ou na forma de soluções em solução salina estéril isotônica com pH ajustado, com ou sem preservativo tal como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas numa pomada tal como petrolato.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser administradas através de aerosol ou inalação nasal. Tais composições podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros preservativos, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes convencionais.

A quantidade de inibidor de quinase que pode ser combinada com os materiais portadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado, do modo específico de administração e da indicação. Em uma concretização, as composições devem ser formuladas de forma que uma dosagem entre 0,01 - 100 mg/kg peso corporal/dia do inibidor possa ser administrada a um paciente recebendo essas composições. Deve ficar entendido que uma dosagem e regime de tratamento específicos para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores, inclusive da atividade do composto específico empregado, da faixa etária, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação farmacológica, e do critério do médico responsável e da gravidade da doença específica que estiver sendo tratada. A quantidade de inibidor também dependerá do composto específico na composição.

De acordo com outra concretização, a invenção provê métodos para tratar ou prevenir uma condição mediada por quinase, compreendendo a etapa de administrar a um paciente um dos compostos ou composições farmacêuticas

acima descritos. O termo "paciente", conforme aqui utilizado, significa um animal, incluindo um ser humano.

Em algumas concretizações, dita condição mediada por quinase é um distúrbio proliferativo ou câncer. Em
5 algumas concretizações, dita condição mediada por quinase é selecionada de um distúrbio hematopoiético, em especial, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mielógena crônica
10 (CML), e leucemia linfocítica aguda (ALL).

Preferivelmente, o método é utilizado para tratar ou prevenir uma condição selecionada de cânceres, tais como câncer de mama, cólon, próstata, pele, pâncreas, cérebro, trato genitourinário, sistema linfático,
15 estômago, laringe, e pulmão, incluindo adenocarcinoma pulmonar, câncer pulmonar de pequenas células, e câncer pulmonar não de pequenas células; derrame (AVC), diabete, mieloma, hepatomegalia, cardiomegalia, doença de Alzheimer, fibrose cística, e doença viral, ou
20 qualquer doença ou distúrbio específico acima descrito. De acordo com outra concretização, a invenção provê métodos para tratar ou prevenir câncer, um distúrbio proliferativo ou um distúrbio mieloproliferativo, compreendendo a etapa de administrar a um paciente um
25 dos compostos acima descritos ou composições farmacêuticas.

Em algumas concretizações, dito método é utilizado para tratar ou prevenir um distúrbio hematopoiético, tal como
30 leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mielógena crônica (CML), e leucemia linfocítica aguda (ALL).

Em outras concretizações, dito método é utilizado para tratar ou prevenir distúrbios mieloproliferativos, tais
35 como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mielóide com mielofibrose, leucemia mielógena crônica (CML), leucemia mielomonocítica crônica, síndrome

hipereosinofílica, leucemia mielomonocítica juvenil, e doença mastocitária sistêmica.

Em outras concretizações ainda, dito método é utilizado para tratar ou prevenir câncer, tais como câncer de mama, cólon, próstata, pele, pâncreas, cérebro, trato genitourinário, sistema linfático, estômago, laringe, e pulmão, incluindo adenocarcinoma pulmonar, câncer pulmonar de pequenas células, e câncer pulmonar não de pequenas células.

- 10 De acordo com outra concretização, a invenção provê métodos para tratar ou prevenir uma condição mediada por quinase, compreendendo a etapa de administrar a um paciente um composto de fórmula I ou uma composição compreendendo dito composto. Em algumas concretizações, dita quinase é uma Aurora quinase.

Outro aspecto da invenção refere-se a inibir a atividade da quinase num paciente, compreendendo administrar ao paciente um composto de fórmula I ou uma composição compreendendo dito composto. Em algumas concretizações, dita quinase é uma Aurora quinase (Aurora A, Aurora B, Aurora C) FLT-3, JAK-2, JAK-3, ITK, Abl, Abl(T315I), Arg, FGFR1, MELK, MLK1, MuSK, Ret, TrkA, PLK4, Tie-2, e TrkA.

Outro aspecto da invenção refere-se a inibir a atividade da quinase numa amostra biológica, cujo método compreende contatar dita amostra biológica com um composto de fórmula I ou uma composição compreendendo dito composto. O termo "amostra biológica", conforme aqui utilizado, significa uma amostra *in vitro* ou *ex-vivo*, incluindo, sem limitação, culturas celulares ou seus extratos; material biopsiado obtido de um mamífero ou seus extratos; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos corporais ou seus extratos.

- 35 A inibição da atividade da quinase numa amostra biológica é útil para uma variedade de objetivos conhecidos pelo habilitado na técnica. Exemplos de tais

objetivos incluem, porém não se restringem à transfusão de sangue, armazenamento de amostra biológica para transplante de órgão, e ensaios biológicos.

Dependendo das condições específicas a serem tratadas
5 ou prevenidas, fármacos adicionais, que são normalmente administrados para tratar ou prevenir aquela condição, podem ser administrados juntamente com os compostos da presente invenção. Por exemplo, os agentes quimioterápicos ou outros agentes anti-proliferativos
10 podem ser combinados com os compostos da presente invenção para tratar doenças proliferativas.

Exemplos de agentes quimioterápicos conhecidos incluem, porém não se restringem a Gleevec®, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida,
15 fluorouracil, topotecan, taxol, interferons, e derivados de platina.

Outros exemplos de agentes dos compostos da presente invenção podem também ser combinados com, inclusive, sem limitação: tratamentos para doença de Alzheimer
20 tais como Aricept® e Exelon®; tratamento para doença de Parkinson tais como L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrole, pramipexol, bromocriptina, pergolide, trihexefenidila, e amantadina; agentes para tratar Esclerose Múltipla (EM) tal como beta-interferon (ex:
25 Avonex® e Rebif®), Copaxone® e mitoxantrona; tratamento para asma tal como albuterol e Singulair®; agentes para tratar esquizofrenia tal como zyprexa, risperidona (Risperdal), seroquel e haloperidol; agentes antiinflamatórios tais como os corticosteróides,
30 bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, e sulfasalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressores tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetila, interferons, corticosteróides,
35 ciclofosfamida, azatioprina, e sulfasalazina; fatores neurotróficos tais como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferons,

anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais iônicos, riluzol, e agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar doença cardiovascular, tais como os betabloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, 5 nitratos, bloqueadores de canais de cálcio, e estatinas; agentes para tratar doença hepática tais como os corticosteróides, colestiramina, interferons, e agentes antivirais; agentes para tratar distúrbios sangüíneos, tais como os corticosteróides, agentes 10 antileucêmicos, e fatores de crescimento; e agentes para tratar distúrbios de imunodeficiência tal como a gamaglobulina. Outra concretização provê um uso simultâneo, separado ou seqüencial de uma preparação combinada.

15 Os agentes adicionais podem ser administrados separadamente, como parte de um regime de dosagem múltiplo, do composto ou composição contendo inibidor de quinase. Alternativamente, tais agentes podem fazer parte de uma forma de dosagem única, misturados 20 juntamente com o inibidor de quinase numa composição única.

Métodos para avaliar a atividade dos compostos da presente invenção (ex: ensaios de quinase) são conhecidos no estado da técnica e também são descritos 25 no exemplo citado.

Para que a presente invenção seja melhor compreendida, são descritos os seguintes exemplos de preparação e teste. Esses exemplos são para fins de ilustração apenas e não devem ser interpretados como restringindo 30 o escopo da invenção em nenhum aspecto. Todos os documentos aqui citados são aqui incorporados por referência.

EXEMPLOS

Conforme aqui utilizado, o termo "Rt(min)" refere-se ao 35 tempo de retenção de HPLC, em minutos, associado com o composto. Salvo se indicado de outra forma, o método de

HPLC utilizado para obter o tempo de retenção relatado é o seguinte:

Coluna : Coluna ACE C8, 4,6 x 150 mm

Gradiente: 0-100% acetonitrila+metanol 60:40 (20 mM

5 Tris fosfato)

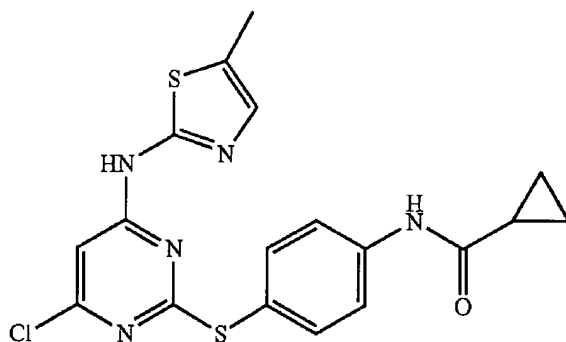
Taxa de escoamento : 1,5 ml/minuto

Detecção: 225 nm.

Amostras de espectrometria de massa foram analisadas num espectrômetro de massa MicroMass Quattro Micro
10 operado num modo MS simples com ionização por eletropulverização. As amostras foram introduzidas no espectrômetro de massa utilizando cromatografia. A fase móvel para todas as análises de espectrometria de massa consistia de 10 mM acetato de amônio pH 7 e uma mistura
15 1:1 de acetonitrila-metanol, as condições de gradiente de coluna foram de 5%-100% acetonitrila-metanol durante um tempo de gradiente de 3,5 min e 5 mins de tempo de operação numa coluna ACE C8 3,0 x 75 mm. Taxa de escoamento foi de 1,2 ml/min.

20 Os espectros $^1\text{H-NMR}$ foram registrados a 400 MHz utilizando um instrumento Bruker DPX 400. Os compostos seguintes de fórmula I foram preparados e analisados como segue.

Exemplo 1

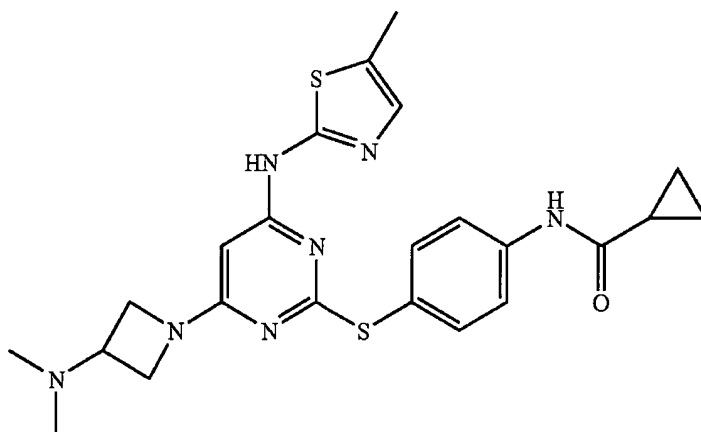


25 *N*-(4-(4-(5-metiltiazol-2-ilamino)-6-cloropirimidin-2-iltio)fenil)ciclopropanocarboxamida:

Uma suspensão de *N*-(4-(4,6-dicloropirimidin-2-iltio)fenil)ciclopropano-carboxamida (5.0g, 14.7 mmol), amino-5-metiltiazol (1.85g, 16.2 mmol),

tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0.673g, 0.74mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (0.636g, 1.10mmol) e bicarbonato de sódio (2.18g, 20.58mmol) em dioxano (120ml) foi aquecida a 100°C durante 2h. A mistura de reação foi então deixada esfriar até temperatura ambiente antes que o precipitado marrom-claro fosse coletado por filtração, lavado com acetato de etila (50 ml) água (3 x 30 ml) e então dietil éter (50 ml) e secado para dar o composto título na forma de um sólido marrom-claro (4.32g, 70%).
 1H NMR (DMSO) 0.81 (4 H, d), 1.83 (1 H, m), 2.09 (3 H, s), 6.35 (1 H, br s), 6.88 (1 H, s), 7.53 (2 H, d), 7.74 (2 H, d), 10.48 (1 H, s). MS(ES+): 418.

Exemplo 2



15 *N*-(4-(4-(5-metiltiazol-2-ilamino)-6-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)pirimidin-2 iltio)fenil) ciclopropano carboxamida:

Uma suspensão de *N*-(4-(4-(5-metiltiazol-2-ilamino)-6-cloropirimidin-2-iltio)fenil)ciclopropanocarboxamida (138mg, 0.33mmol), dicloridrato de 3-dimetilaminoazetidina (178mg, 1.0mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0.34ml, 1.98mmol) em *n*-butanol (10ml) foi aquecida a 90°C durante 17 h. A mistura de reação foi então deixada esfriar até temperatura ambiente, concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado em HPLC para dar o composto título na forma de um sólido esbranquiçado (106mg, 58%). 1H NMR (DMSO)

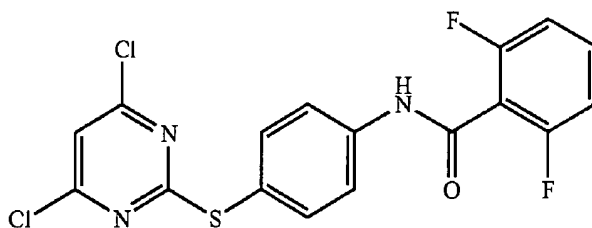
0.82-0.81 (4 H, m), 1.87-1.81 (1 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.78-2.77 (6 H, m), 4.20 (5 H, s), 5.56 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.52 (2 H, d), 7.76 (2 H, d), 10.55 (1 H, s). MS(ES⁺): 482.

- 5 A Tabela 3 abaixo mostra dados para certos compostos representativos preparados de acordo com o método descrito no Esquema I e nos Exemplos 1-2. Os números do composto correspondem aos compostos que constam da Tabela 1.

10 Tabela 3

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-1	482	(DMSO-d ₆): 0.81 (4H, d), 1.83-1.80 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.11 (6H, s), 3.19-3.16 (1H, m), 3.73-3.70 (2 H, m), 3.95 (2 H, t), 5.43 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.73 (2 H, d), 10.44 (1H, s), 10.86 (1 H, s)	
I-2	454	(DMSO-d ₆): 0.80-0.82 (4 H, m), 1.83-1.91 (1 H, m), 2.08 (3 H, s), 3.95-3.98 (2 H, m), 4.13 (1 H, br m), 4.20-4.24 (2 H, m), 5.59 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, J 8.5), 7.77 (2 H, d, J 8.5), 8.40-8.58 (2 H, m), 10.59 (1 H, s)	
I-3	455	(DMSO-d ₆): 0.80 (4H, m), 1.80 (1H, m), 2.06 (3H, s), 3.64 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.55 (1H, m), 5.39 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.73 (2H, m), 10.44 (1H, s)	8.07
I-4	439	(MeOH-d ₄): 0.85-1.00 (4H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.10-2.15 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 4.05-4.15 (4H, m), 5.40 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.55-7.60 (2H, d), 7.75-7.80 (2H, d), 10.30-10.40 (1H, s).	8.99

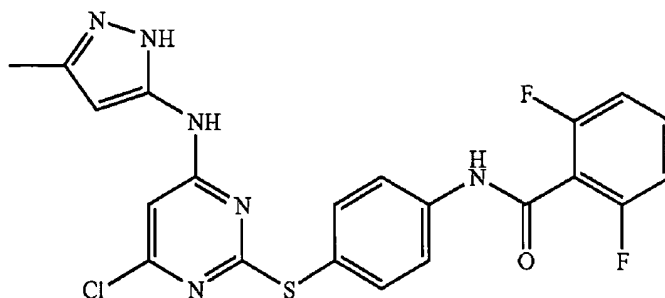
Exemplo 3



2,6-Difluoro -N-[4-(4,6-dicloro-pirimidin-2-ilsulfanil)-fenil]-benzamida:

Um frasco de fundo redondo de 250 ml equipado com um
 5 condensador foi carregado com 4,6-dicloro-2-metanossulfonil pirimidina (4.2g, 18.8mmol), 2,6-difluoro-N-(4-mercapto-fenil)-benzamida (4.98g, 18.8mmol) e ter-butanol (75ml) sob nitrogênio. A mistura de reação foi completamente degasificada e
 10 então aquecida a 90°C durante 2h. A mistura de reação foi deixada esfriar até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo sólido foi recolhido em acetato de etila (50 ml) e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica
 15 foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até que o produto começasse a precipitar. A mistura foi então resfriada e envelhecida durante 12 horas. O produto foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila frio e secado o que deu o composto
 20 título na forma de um sólido esbranquiçado (2,7g, 35%)
 1H NMR (DMSO) 7.32 (2H, m), 7.61 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.82 (2H, d), 10.9 (1H, s). MS (ES+): 412.19

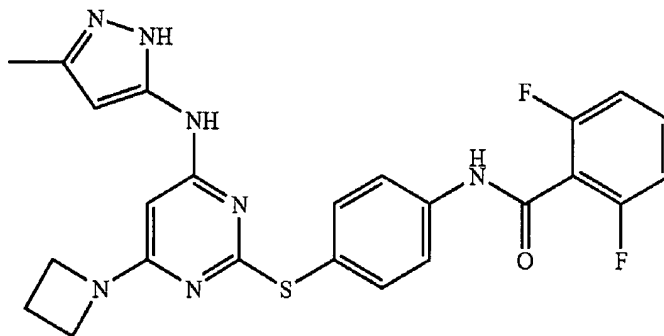
Exemplo 4



2,6-Difluoro-N-{4-[4-cloro-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-benzamida:
 25

Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com 2,6-difluoro-*N*-[4-(4,6-dicloro-pirimidin-2-ilsulfanil)-fenil]-benzamida (1.0g, 2.3mmol), 5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina (250mg, 2.58mmol), iodeto de sódio (351mg, 2.34mmol), diisopropiletilamina (333mg, 2.58mmol) e dimetilformamida (5ml) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 18h, então deixada esfriar até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 ml), lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O composto foi purificado através de cromatografia de flasheamento (75% a 80% acetato de etila/petróleo) para dar o composto título (1.08g, 98%). ¹H NMR (DMSO) 2.00 (3H, s), 5.25 (1H, brs), 6.48 (1H, brs), 7.30-7.97 (7H, m), 10.28 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.90 (1H, s); MS(ES⁺): 473.4.

Exemplo 5



N-{4-[4-Azetidin-1-il-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-2,6-Difluoro-benzamida: Um frasco de fundo redondo de 10 ml foi carregado com 2,6-difluoro-*N*-{4-[4-cloro-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-benzamida (150mg, 0.31mmol), azetidina (35mg, 0.62mmol), diisopropiletilamina (80mg, 0.62mmol) e *n*-butanol (1.5ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 4h, então resfriada e concentrada em vácuo. O composto foi purificado através de HPLC preparatória (MeCN/água + 0.05% TFA 10/90 a 100/0 durante 10 min) para dar o

composto título na forma de um sal de ácido trifluoroacético (54mg, 29%). ¹H NMR (DMSO) 2.05 (3H, s), 2.25-2.36 (2H, m), 3.70-3.98 (4H, m, mascarado), 5.31 (1H, s), 5.52 (1H, brs), 7.39 (2H, m), 7.46-7.67 (3H, m), 7.79 (2H, d), 9.35 (1H, brs), 11.04 (1H, s), 11.80 (1H, brs); MS (ES⁺):494.5.

A Tabela 4 abaixo mostra dados para certos compostos representativos preparados de acordo com o método descrito no Esquema II e nos Exemplos 3-5. Os números do composto correspondem aos compostos apresentados na Tabela 1.

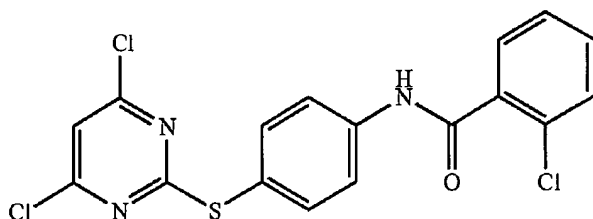
Tabela 4

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-6	465	(MeOH-d ₄): 2.10-2.35 (6H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 4.10-4.15 (4H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 5.35 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.70-7.80 (4H, m)	8.82
I-7	494.5	(DMSO-d ₆): 2.05 (3H, s), 2.25-2.36 (2H, m), 3.70-3.98 (4H, m, masked), 5.31 (1H, s), 5.52 (1H, brs), 7.39 (2H, m), 7.46-7.67 (3H, m), 7.79 (2H, d), 9.35 (1H, brs), 11.04 (1H, s), 11.80 (1H, brs)	8.86
I-8	532	(DMSO-d ₆): 2.05 (3H, s), 2.16-2.34 (4H, m), 3.82-4.92 (8H, m), 5.48 (1H, s), 5.60 (1H, br), 6.30 (1H, d), 6.58 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.55 (2H, d), 7.80 (2H, d), 9.20 (1H, brs), 10.80 (1H, s), 11.69 (1H, brs)	9.23
I-9	476.5	(DMSO-d ₆): 2.01 (3H, s), 2.32 (2H, m), 3.77-3.94 (4H, m), 5.39 (1H, s), 5.55 (1H, brs), 7.30-7.41 (2H, m), 7.45-7.70 (4H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 9.25 (1H, brs), 10.68 (1H, s), 11.68 (1H, brs)	8.99

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-10	490.5	(DMSO-d ₆): 2.15 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.20-3.50 (7H, m), 5.74 (1H, s), 5.95 (1H, brs), 6.95-7.62 (8H, m), 9.20 (1H, s), 11.84 (1H, brs)	9.09
I-11	508.5	(DMSO-d ₆): 2.18 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.15-3.50 (7H, m), 5.75 (1H, s), 5.95 (1H, brs), 7.05 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.27-7.70 (3H, m), 9.20 (1H, s), 11.86 (1H, brs)	9.19
I-12	522	(DMSO-d ₆): 2.04 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 4.27-4.33 (1H, m), 5.4 (1H, brs), 5.6 (1H, vbrs), 7.45-7.6 (6H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 9.28 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, brs)	8.88
I-13	508	(DMSO-d ₆): 2.04 (3H, s), 3.6-3.65 (2H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 4.52-4.58 (2H, m), 5.40 (1H, brs), 5.71 (1H, d), 7.48-7.66 (6H, m), 7.83 (1H, d), 9.23 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.69 (1H, brs)	8.14
I-14	410	(MeOH-d ₄): 1.20-1.30 (3H, t), 2.10-2.15 (3H, s), 2.30-2.40 (4H, m), 3.90-4.00 (4H, t), 5.30-5.40 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, d), 7.65-7.7 (2H, d)	8.14
I-15	426	(DMSO-d ₆): 1.08 (3H, m), 1.93 (3H, br s), 2.35 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.08 (2H, m), 4.52 (1H, m), 5.35 (1H, br s), 5.69 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.69 (2H, m), 9.21 (1H, br s), 10.08 (1H, s), 11.67 (1H, br s)	7.05
I-16	517	(DMSO-d ₆): 2.05 (3 H, s), 3.89-3.83 (1 H, m), 4.07-4.04 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 5.39 (1 H, br s), 5.56 (1 H, br s), 7.61-7.47 (6 H, m), 7.48 (2 H, d), 9.39 (1 H, br s), 10.76 (1 H, s)	8.75

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-17	422	(DMSO-d ₆): 0.82 (4H, m), 1.82 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.83 (4H, m), 5.31 (1H, brs), 5.58 (1H, brs), 7.48 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.20 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 11.70 (1H, brs)	8.38
I-21	492	(DMSO-d ₆): 1.90-2.00 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, t), 5.30-5.35 (1H, s), 5.60-5.70 (1H, br s), 7.37-7.42 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 8.00-8.05 (2H, d), 9.20-9.25 (1H, s), 10.40-10.45 (1H, s)	9.82
I-25	389	(DMSO-d ₆): 1.4-1.7 (3H, brs, CH ₃), 2.2-2.3 (2H, q, CH ₃), 3.8-3.95 (4H, t, alk), 5.15 (H, brs, ar), 5.6 (H, brs, ar), 7.5-7.65 (3H, m, ar), 7.9-8.0 (3H, m, ar), 8.2 (H, s, ar) and 9.35 (H, s, NH)	9.73
I-37	537	(DMSO-d ₆): 1.14 (3H, t), 2.04 (3H, s), 3.44 (2H, q), 3.69 (2H, dd), 4.06-4.11 (2H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.46-7.61 (6H, m), 7.81-7.86 (2H, m), 9.27 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.67 (1H, s)	9.26
I-38	551	(DMSO-d ₆): 1.1 (6H, d), 2.04 (3H, s), 3.6-3.68 (3H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.47-7.62 (6H, m), 7.82-7.85 (2H, m), 9.27 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.69 (1H, s)	9.56
I-39	506.5	(DMSO-d ₆): 1.22 (3H, t), 2.04 (3H, s), 2.73-2.79 (1H, m), 3.44 (2H, dd), 3.97-4.03 (2H, m), 5.40 (1H, s), 5.55 (1H, vbrs), 7.44-7.62 (7H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 9.22 (1H, brs), 10.74 (1H, s), 11.67 (1H, brs)	9.38

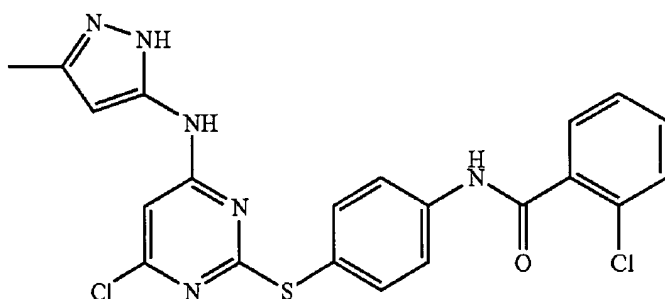
Exemplo 6



2-Cloro-*N*-[4-(4,6-dicloro-pirimidin-2-ilsulfanil)-
fenil]-benzamida:

Um frasco de fundo redondo de 250 ml foi carregado com
5 4,6-dicloro-2-metanossulfonilpirimidina (7.00 g, 26.6
mmol), 2-cloro-*N*-(4-mercapto-fenil)-benzamida (6.33 g,
27.9 mmol) e acetonitrila (100 mL) sob nitrogênio. Uma
vez dissolvido o sólido, a mistura de reação foi
resfriada até 0°C e trietilamina ((2 x 10 mL) para dar
10 o composto título na forma de um sólido branco (8.03 g,
74%). ¹H NMR (DMSO) 7.4-7.6 (5H, m), 7.7 (1H, s),
7.80-7.85 (2H, d), 10.9 (1H, s). MS (ES⁺): 412

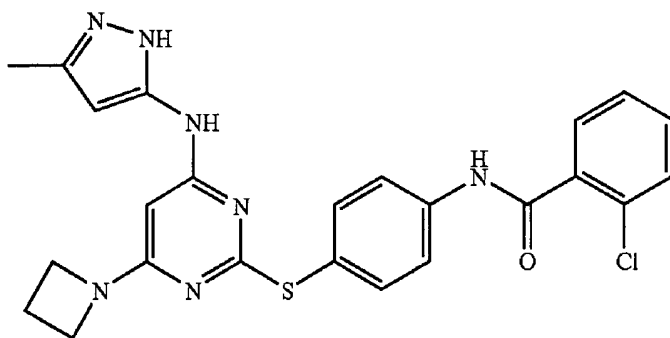
Exemplo 7



2-Cloro-*N*-{4-[4-cloro-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-
15 pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-benzamida:
Um frasco de fundo redondo de 250 ml foi carregado com
2-cloro-*N*-[4-(4,6-dicloro-pirimidin-2-ilsulfanil)-
fenil]-benzamida (12.5 g, 30.4 mmol), 5-metil-2*H*-
pirazol-3-ilamina (3.55 g, 36.5 mmol), iodeto de sódio
20 (4.56 g, 30.4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (6.9 mL,
40.0 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (125 mL) sob
nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 90°C
durante 5 horas, e então deixada esfriar até
temperatura ambiente. Água (600 mL) foi adicionada e a
25 suspensão resultante agitada à temperatura ambiente

durante 2hs e o sólido coletado por filtração e secado. O sólido branco resultante foi triturado com acetato de etila quente (50 ml), filtrado e lavado com acetato de etila (1 x 20 ml) para dar o composto título na forma de um sólido branco (11.76 g, 82 %). ¹H NMR (DMSO): 2.16 (3H, s), 5.30 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.49-7.62 (6H, m), 7.89 (2H, m), 10.28 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.93 (1H, s); MS (ES⁺): 471.

Exemplo 8



10 *N*-{4-[4-Azetidin-1-il-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-2-cloro-benzamida:

Um frasco de fundo redondo de 500 ml foi carregado com 2-cloro-*N*-{4-[4-cloro-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-benzamida (16.0 g, 34.0 mmol), azetidina (3.87 g, 68.0 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (13.0 mL, 74.7 mmol) e *n*-butanol (250 mL). A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 5 h. A mistura de reação foi resfriada e concentrada em vácuo. Dietil éter (200 mL) foi adicionado, ocorrendo a precipitação de um sólido marrom-claro. A solução foi filtrada e o sólido recristalizado de etanol para dar o produto puro na forma de um sólido branco (9.42 g, 52%) ¹H NMR (DMSO): 2.04 (3H, s), 2.32 (2H, m), 3.87 (4H, m), 5.39 (1H, s), 5.66 (1H, br s), 7.48-7.59 (6H, m), 7.82 (2H, m), 9.87 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.68 (1H, s); MS (ES⁺): 492.

Outro método utilizado para preparar o Exemplo 8 é descrito abaixo:

A uma suspensão de 2-cloro-*N*-{4-[4-cloro-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-

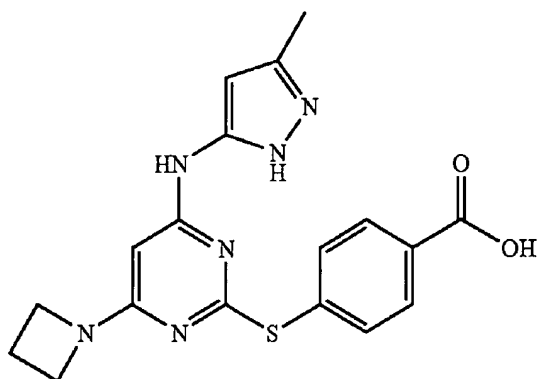
- benzamida (169 g, 0.36 mol) em 2-propanol (1.3 L) azetidina (100 g, 1.76 mol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi aquecida até 80-82°C. Após 24 horas, di-isopropiletilamina (73.4 g, 0.57 mol) foi
- 5 adicionada. O progresso da reação foi monitorado através de HPLC. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida até secagem, submetida à azeotropia com metanol três vezes (3 x 650 mL), agitada durante 2 hours em metanol (1 L) a 40°C, e resfriada
- 10 até 10°C. O sólido esbranquiçado resultante foi filtrado. O material isolado foi transformado em pasta em acetonitrila refluxante durante 3 horas, resfriado até 20-25°C, filtrado e secado num forno a vácuo da noite para o dia. O material foi novamente transformado
- 15 em pasta em acetonitrila refluxante durante 3 horas, resfriado até 20-25°C e filtrado. O material foi deixado secar até que apresentasse peso constante. O produto desejado foi isolado na forma de um sólido esbranquiçado (154 g, 86%).
- 20 A Tabela 5 abaixo mostra dados para certos compostos representativos preparados de acordo com o método descrito no Esquema II e nos Exemplos 6-8. Os números do composto correspondem aos compostos apresentados na Tabela 1.
- 25 Tabela 5

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-5	492	(DMSO-d ₆): 2.04 (3H, s), 2.32 (2H, m), 3.87 (4H, m), 5.39 (1H, s), 5.66 (1H, br s), 7.48-7.59 (6H, m), 7.82 (2H, m), 9.87 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.68 (1H, s)	9.00
I-26	454	(DMSO-d ₆): 1.49 (9H, s), 1.99 (3H, brs), 2.29 (2H, qn), 3.87 (4H, t), 5.33 (1H, brs), 5.50 (1H, vbrs), 7.44 (2H, d), 7.55 (2H, d), 9.19 (1H, brs), 9.62 (1H, s), 11.66 (1H, brs)	9.49

I-27	508	(DMSO-d ₆): 2.07 (3H, s), 2.25 (2H, qn), 2.34 (3H, s), 3.78 (4H, t), 5.48 (1H, s), 5.69 (1H, vbrs), 7.14 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.16 (1H, brs), 10.48 (1H, s), 11.72 (1H, brs)	9.27
I-31	473	(DMSO-d ₆): 2.07 (3H, s), 2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.91 (4H, m), 5.40 (1H, s), 5.58 (1H, brs), 7.35 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.89 (2H, d), 9.21 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 11.68 (1H, s)	9.20
I-32	488.5	(DMSO-d ₆): 2.07 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.82-3.94 (7H, m), 5.40 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.08 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.42-7.61 (4H, m), 7.87 (2H, d), 9.21 (1H, brs), 10.34 (1H, brs), 11.68 (1H, brs)	9.24
I-33	495	(DMSO-d ₆): 2.05 (3H, s), 2.35 (2H, m), 3.98 (4H, m), 5.40 (1H, s), 5.54 (1H, brs), 7.38 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.59 (2H, d), 7.64 (1H, m), 7.83 (2H, d), 9.50 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 11.6 (1H, brs)	9.22
I-34	543	(DMSO-d ₆): 2.09 (3H, s), 2.38 (2H, m), 3.95 (4H, m), 5.46 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.49-7.63 (4H, m), 7.70 (2H, m), 7.88 (2H, d), 9.49 (1H, brs), 10.75 (1H, brs), 11.6 (1H, brs)	9.46
I-35	472.5	(DMSO-d ₆): 2.19 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.88 (4H, m), 5.30 (1H, s), 5.54 (1H, brs), 7.20-7.40 (5H, m), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.18 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 11.6 (1H, brs)	8.97
I-36	507	(DMSO-d ₆): 1.91 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.90 (4H, m), 5.31 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.26-7.44 (4H, m), 7.51 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.36 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.6 (1H, brs)	9.53

I-40	464	(DMSO-d ₆): 1.98 (3 H, s), 2.33-2.26 (2 H, m), 3.55 (2 H, q), 3.89 (4 H, t), 5.35 (1 H, s), 5.57 (1 H, br s), 7.54 (2 H, d), 7.68 (2 H, d), 9.37 (1 H, br s), 10.54 (1 H, s)	8.69
I-41	493	(DMSO-d ₆): 2.01 (3 H, s), 2.34-2.27 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.68 (3 H, s), 3.90 (4 H, t), 5.38 (1 H, s), 5.58 (1 H, br s), 7.55 (2 H, d), 7.79 (2 H, d), 9.30 (1 H, br s), 10.34 (1 H, s)	8.73
I-42	526	(DMSO-d ₆): 2.05 (3 H, s), 2.34-2.27 (2 H, m), 3.91 (4 H, t), 5.41 (1 H, s), 5.60 (1 H, br s), 7.58-7.50 (4 H, m), 7.83-7.79 (3 H, m), 9.37 (1 H, br s), 10.83 (1 H, s)	9.55
I-43	498	(DMSO-d ₆): 2.02 (3 H, s), 2.34-2.26 (2 H, m), 3.89 (4 H, t), 5.34 (1 H, s), 5.58 (1 H, br s), 7.23 (2 H, d), 7.55 (2 H, d), 7.80 (2 H, d), 7.94 (1 H, d), 9.30 (1 H, s), 10.50 (1 H, s)	9.43
I-44	494	(DMSO-d ₆): 2.02 (3 H, s), 2.34-2.27 (2 H, m), 3.92-3.88 (4 H, m), 5.37 (1 H, s), 5.56 (1 H, br s), 7.26 (1 H, m), 7.47 (1 H, m), 7.56 (2 H, d), 7.74 (1 H, m), 7.82 (2 H, d), 9.37 (1 H, br s), 10.68 (1 H, s)	9.22
I-45	494	(DMSO-d ₆): 2.02 (3 H, s), 2.34-2.27 (2 H, m), 3.92-3.88 (4 H, m), 5.38 (1 H, s), 5.58 (1 H, br s), 7.49-7.43 (2 H, m), 7.58-7.53 (3 H, m), 7.82 (2 H, d), 9.36 (1 H, br s), 10.75 (1 H, s)	9.26
I-46	526	(DMSO-d ₆): 2.05 (3 H, s), 2.34-2.27 (2 H, m), 3.91 (4 H, t), 5.46 (1 H, s), 5.59 (1 H, br s), 7.62-7.51 (5 H, m), 7.79 (2 H, d), 9.38 (1 H, br s), 10.98 (1 H, s)	9.52

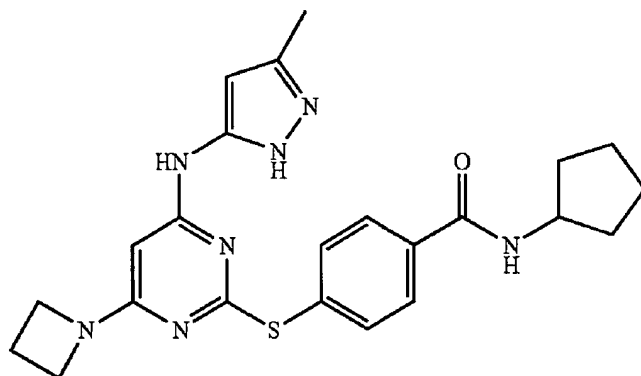
Exemplo 9



Ácido 4-[4-Azetidin-1-yl-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-benzóico:

Um frasco de fundo redondo de 50 ml equipado com um
 5 condensador foi carregado com metil éster de ácido 4-[4-azetidin-1-yl-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-benzóico (800mg, 2.0mmol), solução aquosa de hidróxido de sódio 2M (5ml), tetrahydrofurano (30ml) e metanol (5ml). A mistura de
 10 reação foi aquecida até refluxo durante uma hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo sólido foi recolhido em metanol (30 ml) e concentrado em ácido clorídrico (1ml). O solvente foi então removido sob
 15 pressão reduzida para dar o composto título (0.84g, 100%) na forma de um sal mono HCl. ¹H NMR (DMSO) 2.05-2.10 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, t), 4.05-4.10 (2H, s), 7.40-7.45 (2H, d), 7.85-7.90 (2H, d). MS (ES⁺): 383

20 Exemplo 10



4-[4-Azetidin-1-yl-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-

pirimidin-2-ilsulfanil]-*N*-ciclopentil-benzamida:

Um frasco de fundo redondo de 25 ml foi carregado com ácido 4-[4-azetidin-1-il-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-benzóico (200mg, 0.48mmol), ciclopentil amina (85mg, 1mmol), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametilurônio (321mg, 1mmol), diisopropiletilamina (0.34ml, 2mmol) em dimetilformamida (5ml), sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e então foi diluída com acetato de etila (40 ml), lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (40 ml) e salmoura (40 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em diclorometano para dar o composto título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1.60-1.65 (4*H*, m), 1.70-1.80 (2*H*, m), 1.95-2.10 (5*H*, m), 2.20-2.30 (2*H*, m), 3.90-4.00 (4*H*, s), 4.30-4.35 (1*H*, m), 5.35-5.40 (1*H*, s), 7.70-7.75 (2*H*, d), 8.00-8.05 (2*H*, d), 8.45-8.50 (1*H*, d), 9.3 (1*H*, s). MS (ES⁺): 450.

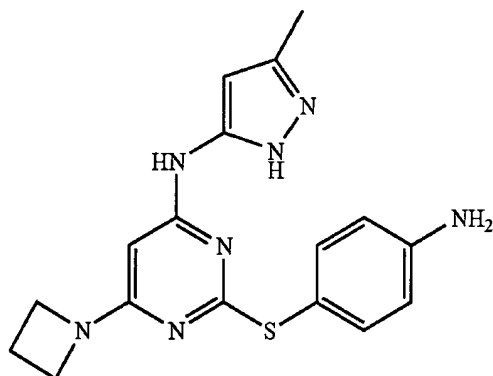
A Tabela 6 abaixo mostra dados para certos compostos representativos preparados de acordo com o método descrito no Esquema VI e nos Exemplos 9-10. Os números do composto correspondem aos compostos apresentados na Tabela 1.

Tabela 6

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-18	422	(DMSO- <i>d</i> ₆): 0.50-0.55 (2 <i>H</i> , m), 0.62-0.67 (2 <i>H</i> , m), 1.90-2.00 (3 <i>H</i> , s), 2.20-2.30 (2 <i>H</i> , m), 2.80-2.85 (1 <i>H</i> , m), 3.85-3.90 (4 <i>H</i> , t), 5.30-5.35 (1 <i>H</i> , s), 5.60-5.70 (1 <i>H</i> , br s), 7.63-7.68 (2 <i>H</i> , d), 7.85-7.90 (2 <i>H</i> , d), 8.50 (1 <i>H</i> , s), 9.3 (1 <i>H</i> , s)	8.25

I-19	472	(DMSO-d ₆): 1.85-1.95 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.83-3.90 (4H, t), 4.45-4.50 (2H, d), 5.30-5.35 (1H, s), 5.60-5.70 (1H, br s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.28-7.33 (4H, d), 7.63-7.68 (2H, d), 7.90-7.95 (2H, d), 9.10-9.20 (2H, m)	9.12
I-20	410	(DMSO-d ₆): 1.08-1.13 (3H, t), 1.90-2.00 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, t), 5.30-5.35 (1H, s), 5.60-5.70 (1H, br s), 7.63-7.68 (2H, d), 7.85-7.90 (2H, d), 8.50 (1H, s), 9.3 (1H, s)	8.13
I-22	436	(DMSO-d ₆): 1.80-1.90 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, t), 3.45- 3.50 (2H, t), 3.80-3.85 (4H, s), 5.50-5.55 (1H, s), 7.50- 7.55 (2H, d), 7.60-7.65 (2H, d), 9.15-9.20 (1H, s)	8.59
I-23	450	(DMSO-d ₆): 1.60-1.65 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (5H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 3.90-4.00 (4H, s), 4.30-4.35 (1H, m), 5.35-5.40 (1H, s), 7.70-7.75 (2H, d), 8.00-8.05 (2H, d), 8.45-8.50 (1H, d), 9.3 (1H, s)	9.07
I-24	506	(DMSO-d ₆): 1.90-2.00 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.83-3.90 (4H, t), 4.45-4.50 (2H, d), 5.35-5.40 (1H, s), 7.25-7.35 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, d), 7.60-7.65 (2H, d), 7.90-7.95 (2H, d), 9.10-9.20 (2H, m)	9.49

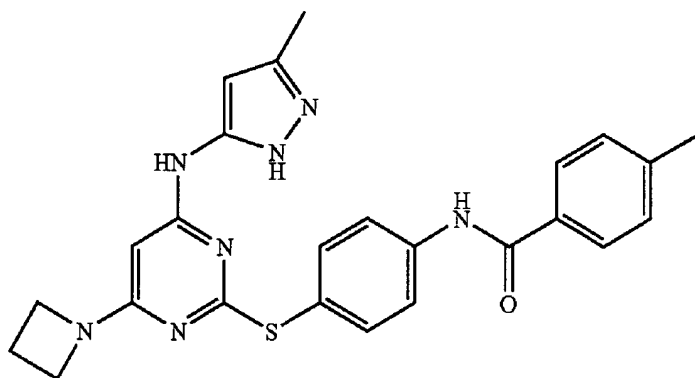
Exemplo 11



2-(4-aminofeniltio)-6-(azetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina.

O Composto I-26 (2.53g, 5.6 mmol) foi dissolvido em
 5 1:1 TFA-DCM (20 mL) e a solução resultante deixada
 repousar da noite para o dia à temperatura ambiente. A
 solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi
 recolhido em EtOAc e lavado com solução aquosa saturada
 de bicarbonato de sódio (x2) e então salmoura e secado
 10 sobre sulfato de sódio. O sólido marrom-claro
 resultante (1.8g, 91%) [MS (ES+) 354] foi usado sem
 purificação ou caracterização adicional na etapa
 seguinte.

Exemplo 12



15 N-(4-(4-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(azetidin-1-il)pirimidin-2-iltio)fenil)-4-metilbenzamida.

2-(4-Aminofeniltio)-6-(azetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina (200mg, 0.57 mmol) foi
 recolhido em piridina (2ml) e cloreto de p-toluoíla
 20 (0.187 mL, 1.42 mmol) foi adicionado em gotas à
 temperatura ambiente. Após 15 minutos, a mistura de

reação foi concentrada em vácuo e o resíduo recolhido em metanol (3 ml). Metóxido de sódio (solução 25% em peso em MeOH, 1 ml) foi adicionado e a solução turva resultante agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura de reação foi purificada diretamente através de cromatografia (sílica, eluição gradiente 5-100% EtOAc-petróleo) para dar o composto título (91mg, 34%) na forma de um sólido branco. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO) 1.99 (3H, brs), 2.33 (2H, qn), 2.40 (3H, s), 3.88 (4H, t), 5.38 (1H, brs), 5.59 (1H, vbrs), 7.36 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.87 (2H, d), 7.91 (2H, d), 9.20 (1H, brs), 10.36 (1H, s), 11.66 (1H, brs); MS (ES+) 472.

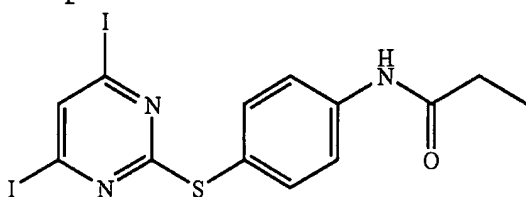
A Tabela 7 abaixo mostra dados para certos compostos representativos preparados de acordo com o método descrito no Esquema VII e nos Exemplos 11-12. Os números do composto correspondem aos compostos apresentados na Tabela 1.

Tabela 7

Composto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (mins)
I-28	472	(DMSO-d ₆): 1.99 (3H, brs), 2.33 (2H, qn), 2.40 (3H, s), 3.88 (4H, t), 5.38 (1H, brs), 5.59 (1H, vbrs), 7.36 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.87 (2H, d), 7.91 (2H, d), 9.20 (1H, brs), 10.36 (1H, s), 11.66 (1H, brs)	9.38
I-29	472	(DMSO-d ₆): 1.99 (3H, brs), 2.31 (2H, qn), 2.42 (3H, s), 3.88 (4H, t), 5.39 (1H, brs), 5.67 (1H, vbrs), 7.43-7.46 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.73-7.76 (2H, m), 7.91 (2H, d), 9.23 (1H, brs), 10.42 (1H, s), 11.67 (1H, brs)	9.42

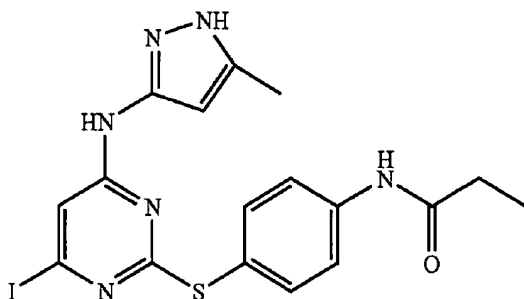
I-30	464	(DMSO-d ₆): 1.09-1.31 (4H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.75-1.85 (3H, m), 1.99 (3H, brs), 2.31-2.36 (3H, m), 3.87 (4H, t), 5.31 (1H, brs), 5.53 (1H, vbrs), 7.46 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.21 (1H, brs), 10.03 (1H, s), 11.64 (1H, brs)	9.43
------	-----	--	------

Exemplo 13



N-(4-(4,6-diiodopirimidin-2-iltio)fenil)propionamida

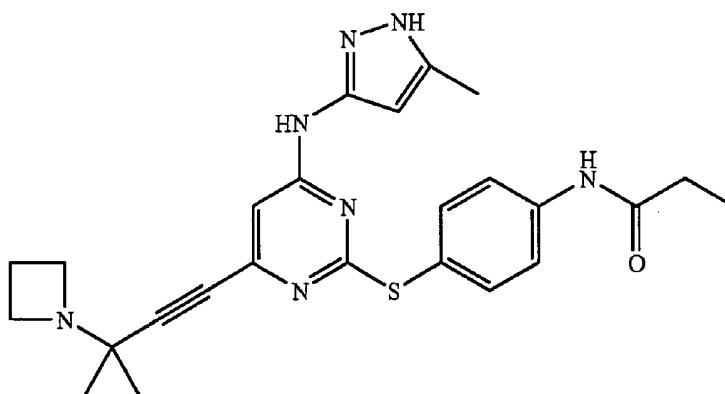
Iodeto de sódio (13.5g, 90mmol) foi adicionado a uma solução de N-(4-(4,6-dicloropirimidin-2-iltio)fenil)propionamida (5g, 15mmol) em 60% HI (50ml). A mistura de reação foi agitada a 70°C por 10h. A suspensão foi filtrada. O sólido recuperado foi recolhido em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (~ 200ml). As extrações foram executadas com acetato de etila (3 x 100ml). A camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. O sólido foi triturado numa quantidade mínima de diclorometano para dar o composto título na forma de um sólido branco (6g, 78%). ES+ 512.



15 N-(4-(4-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)6-iodopirimidin-2-iltio)fenil)propionamida

5-metil-1H-pirazol-3-amina (580mg, 6 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de N-4-(4,6-diiodopirimidin-2-iltio)fenil)propionamida (3g, 5.9

mmol) e diisopropil-etilamina (1.4ml, 8.3mmol) em dimetilformamida (40 ml). A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 6 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (200 ml) e lavada com
 5 solução saturada de bicarbonato de sódio (~100 ml) e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e então concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de flasheamento (40g SiO₂, pentano/acetato de etila) para dar o composto título
 10 (1.8g, 64%).

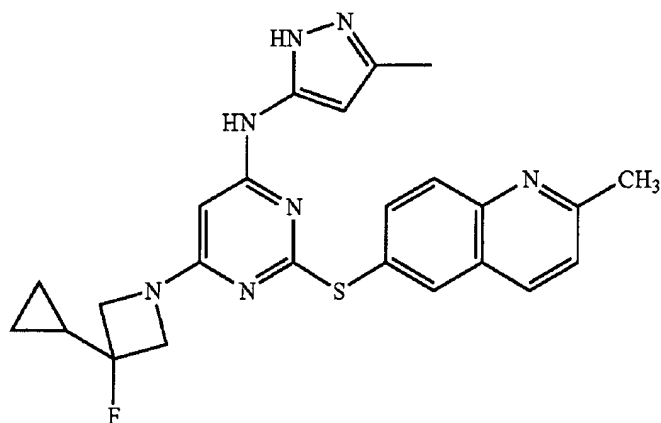


N-(4-(4-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3-azetidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)pirimidin-2-iltio)fenil)propionamida

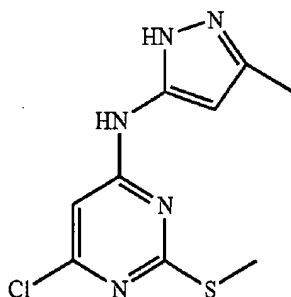
Azetidina (57mg, 1mmol) foi adicionada a uma solução
 15 agitada de 3-cloro-3-metilbut-1-ino (102.5mg, 1mmol), trietilamina (202mg, 2mmol) e cloreto de cobre (I) (7.5mg, catalisador) em dimetilformamida (5ml) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Então, N-(4-(4-(4,5-
 20 dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-iodopirimidin-2-iltio)fenil)propionamida (150mg, 0.3 mmol) e dicloro-di-(trifenilfosfino)-paládio (50mg, catalisador) foram adicionados à mistura de reação, que foi agitada por mais 18 horas. A solução foi concentrada em vácuo. O
 25 resíduo foi purificado sobre sílica gel, eluindo com acetato de etila/petróleo/trietilamina (0-100-0 a 98-0-2). O produto foi obtido na forma de um sólido branco (130mg, 90%); ¹H NMR CD₃OD δ 1.20-1.25 (3H, t), 1.30-

1.35 (6H, s), 2.00-2.05 (3H, s), 2.1 (2H, s), 2.35-2.40 (2H, qd), 3.60-3.75 (6H, br s), 5.35-5.45 (1H, s), 6.50-6.60 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d), 7.75-7.80 (2H, d); ES+ 476

5 Exemplo 14



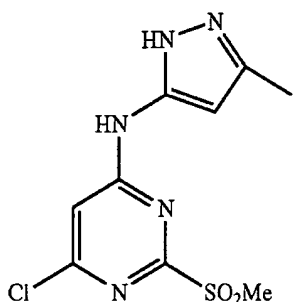
2-(2-metilquinolin-6-iltio)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina



6-Cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-amina

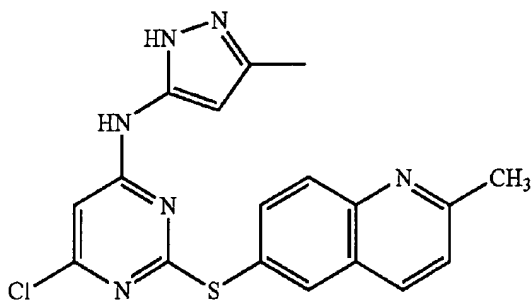
A uma solução agitada de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (25 g, 0.128 mol) em DMF (100 ml) adicionou-se diisopropilamina (19.8 g, 0.154 mol) seguido de 3-amino-5-metilpirazol (13.7 g, 0.154 mol) em porções durante 10 minutos. A solução foi aquecida até 50°C durante 16 horas, após o que todo o material de partida reagiu (através de análise LC/MS). A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e despejada em água (250 ml). O precipitado foi filtrado e o sólido úmido transformado em pasta em dietil éter (300 ml). O sólido foi novamente filtrado e transformado novamente

em pasta em metanol (100 ml). O produto filtrado foi
 secado ao ar no sinterizador, e então secado sob vácuo
 o que deu o composto título na forma de um sólido
 esbranquiçado (22.1g, rendimento 66%). ¹H NMR (d6-DMSO)
 5 δ 2.22 (3H, s, CH₃), 3.31 (3H, s, CH₃), 6.00-7.50 (2H,
 br, CH), 10.17 (1H, s, NH), 12.10 (1H, s, NH); MS ES +
 256.08, ES - 254.25.

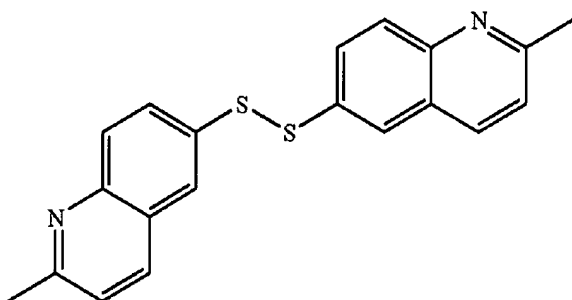


6-cloro-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)
 pirimidin-4-amina

10 A uma suspensão agitada de 6-cloro-*N*-(3-metil-1*H*-
 pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina (8 g,
 31.2 mmol) em metanol (200 ml) a 0°C foi adicionada uma
 suspensão de Oxone (44 g, 71.7 mmol) em água (100 ml)
 em porções durante 10 minutos. A mistura foi agitada
 15 durante 30 minutos a 0°C e então aquecida até
 temperatura ambiente e agitada por mais 2 horas. A
 mistura de reação foi filtrada e o sólido resultante
 transformado em pasta
 em bicarbonato de sódio aquoso. A mistura foi filtrada
 20 e o sólido lavado com água, e então dietil éter. O
 sólido foi transformado em pasta em acetato de etila,
 filtrado e secado o que deu o produto título na forma
 de um sólido esbranquiçado (7.9 g, 88%); ¹H NMR (d6-
 DMSO) δ 2.24 (3H, s), 3.35 (3H, s), 5.85 (0.5H, brs),
 25 6.50 (0.5H, brs), 6.95 (0.5H, brs), 8.00 (0.5H, brs),
 10.95 (1H, s), 12.28 (1H, s); MS ES + 288.07, ES -
 286.25.

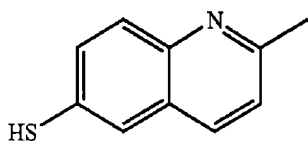


2-(2-metilquinolin-6-iltio)-6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina



2-metil-6-(2-(2-metilquinolin-6-il)dissulfanil)quinolina

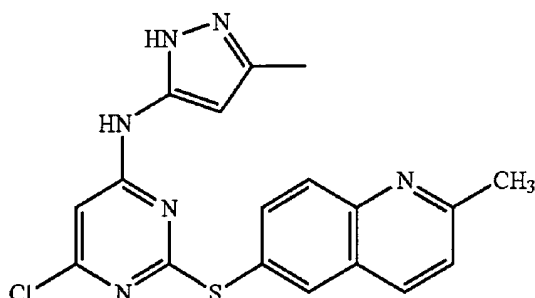
- 5 A uma pasta agitada de dissulfeto de 4-aminofenila (5.0 g, 0.02 mol) em HCl 6M refluxante (65 ml) adicionou-se crotonaldeído (4.2 g, 0.06 mol) em gotas durante 90 minutos. A mistura resultante foi refluxada por mais 2 horas, e então resfriada até temperatura ambiente.
- 10 Amônia aquosa conc. foi adicionada para ajustar o pH em neutro e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, e então com salmoura aquosa saturada, secados (MgSO₄), filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado sobre
- 15 sílica gel, eluindo com 50 a 100% acetato de etila/petróleo. O produto era um óleo (2.57 g, 37%); MS ES + 349.17.



2-metilquinolino-6-tiol

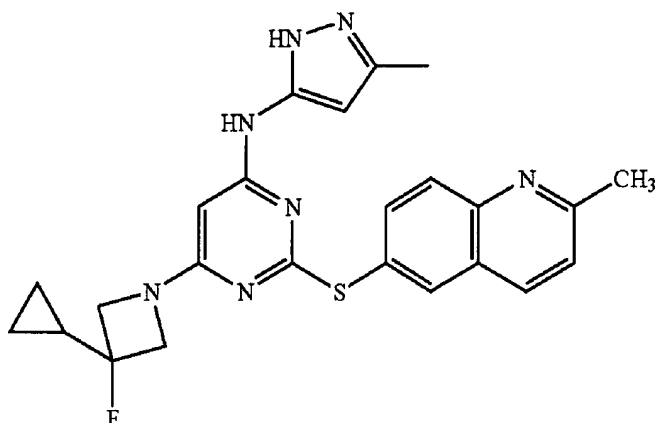
- A uma solução de dissulfeto (886 mg, 2.55 mmol) em DMF
- 20 (12 ml)/ água (0.5 ml) adicionou-se trietilamina (284 mg) seguido de cloridrato de tris-(2-carboxietil)fosfina

(1.52 g, 5.32 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos, e então diluída com acetato de etila/água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO₄), filtrados e concentrados. O tiol bruto (870 mg) foi usado diretamente sem purificação adicional; MS ES +176.02, ES - 174.13



2-(2-metilquinolin-6-iltio)-6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina

A uma suspensão agitada de 6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina (2.02 g, 7.03 mmol) em ter-butanol (20 ml) adicionou-se 2-metilquinolino-6-tiol (1.23 g, 7.03 mmol). A mistura foi aquecida até 70°C durante 4 horas, e então resfriada até temperatura ambiente e diluída com acetato de etila/carbonato de potássio aquoso saturado. A mistura foi filtrada para remover material de partida não reagido e a camada orgânica removida do filtrado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura, secados (MgSO₄), filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado sobre sílica gel, eluindo com 90 a 100% acetato de etila/petróleo. O composto título foi ainda purificado através de trituração com diclorometano o que deu o produto na forma de um sólido branco (514 mg, 19%); MS ES + 383.25, ES - 381.36.

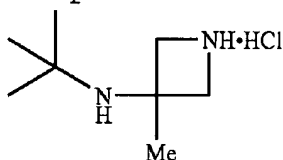


2-(2-metilquinolin-6-iltio)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina

2-(2-metilquinolin-6-iltio)-6-cloro-N-(3-metil-1*H*-

5 pirazol-5-il)pirimidin-4-amina (50 mg, 0.13 mmol) foi transformado em pasta em *n*-butanol (1ml). Diisopropilamina foi adicionada (151 mg, 1.17 mmol) seguida de 4-(1-pirrolidinil)-piperidina (58 mg, 0.46 mmol). A mistura foi aquecida até 85°C durante 14
10 horas, e então deixada esfriar até temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada através de cromatografia de coluna (5% MeOH/95% diclorometano) para dar um sólido esbranquiçado (25 mg, 21%); ¹H NMR (400 MHz, (DMSO) δ 0.42-0.46 (2H, m), 0.59 - 0.63 (2H, m), 1.36 - 1.38 (1H, m), 1.60 (3H, brs), 2.69 (3H, s),
15 3.80 - 3.94 (4H, m), 5.10 (1H, brs), 5.76 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.30 (1H, d), 9.33 (1H, s), 11.62 (1H, s); MS ES +462, ES -460.

20 Exemplo 15



Metanossulfonato de 1-benzidrila-3-metilazetidin-3-ila

A uma pasta de cloridrato de 1-benzidrila-3-metilazetidin-3-ol (10.00 g, 34.54 mmol) em diclorometano (80 ml) adicionou-se trietilamina (8.00
25 g, 79.20 mmol) e a mistura resfriada até 0°C. Cloreto

de metanossulfonila (5.20 g, 45.41 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante 4hs. A reação foi diluída com água e diclorometano e a camada orgânica lavada com água, salmoura e então secada (MgSO₄) e concentrada para dar um sólido rosa-pálido. O sólido foi purificado sobre sílica gel eluindo com acetato de etila/petróleo 20% para prover o composto título na forma de um sólido branco (1.69 g, 64 %). ¹H NMR (CDCl₃) 1.92 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.33 (4H, s), 4.42 (1H, s), 7.18 - 7.20 (2H, m), 7.23 - 7.30 (4H, m), 7.39 - 7.52 (4H, m).

Cloridrato de N-ter-butil-1-benzidril-3-metilazetidín-3-amina

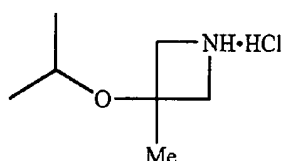
A uma solução de metanossulfonato de 1-benzidril-3-metilazetidín-3-ila (2.00 g, 6.23 mmol) em iso-propanol (10 ml) adicionou-se ter-butilamina (1.36 g, 18.63 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C por 3h. A mistura de reação foi então deixada esfriar até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi transformado em pasta com acetato de etila e filtrado, lavando-se com mais acetato de etila e então concentrado para dar um sólido. O sólido foi transformado em pasta em éter e ácido clorídrico (20 ml, 2M em éter) foi adicionado e então agitado por 10 min e filtrado para prover o composto título na forma de um sólido marrom-claro (1.69 g, 74 %). ¹H NMR (DMSO) 1.40 (9H, s), 1.99 (3H, s), 3.85 (2H, brs), 4.11 (2H, brs), 4.71 (1H, brs), 7.35 - 7.50 (6H, m), 7.70 - 7.81 (4H, m), 10.23 (1H, s).

Cloridrato de N-ter-butil-3-metilazetidín-3-amina

A uma pasta de cloridrato de N-ter-butil-1-benzidril-3-metilazetidín-3-amina (1.69 g, 4.91 mmol) em etanol (30 ml) adicionou-se hidróxido de paládio a 10% sobre carbono (160 mg) e a mistura degasificada três vezes com nitrogênio e três vezes com hidrogênio. A mistura foi então agitada sob atmosfera de hidrogênio

40°C (banho maria quente) por 3 horas e então à temperatura ambiente por mais 12 horas. A reação foi degasificada com nitrogênio e filtrada em placa de celite e concentrada. O composto foi usado na forma
 5 bruta em reação química posterior. ^1H NMR (MeOH) 1.50 (9H, s), 1.99 (3H, s), 4.19 (2H, d), 4.91 (2H, d).

Exemplo 16



Cloridrato de 1-benzidril-3-isopropoxi-3-metilazetidina

Uma pasta de metanossulfonato de 1-benzidril-3-
 10 metilazetidina (2.75 g, 8.56 mmol) em *iso*-propanol (150 ml) foi aquecida até 60°C. Hidróxido de potássio triturado na hora (1,40 g, 25.0 mmol) foi adicionado e a agitação prosseguiu a 60°C da noite para o dia. A mistura de reação foi deixada esfriar até temperatura
 15 ambiente e diluída com acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica gel eluindo com 5 a 8% acetato de etila/petróleo para prover um óleo incolor (1.29 g). O óleo foi dissolvido
 20 em éter e ácido clorídrico (5 ml, 2M em éter) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente durante 10 minutos. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter para prover o composto título na forma de um sólido branco (1.23 g, 43 %). ^1H NMR (CDCl_3). 1.12 (6H, d), 1.62 (3H, s), 2.95 (2H, d), 3.15 (2H, d), 3.75 (1H, m), 4.41 (1H, s), 7.15 – 7.30 (6H, m), 7.41 – 7.50 (4H, m). ES+ 296.

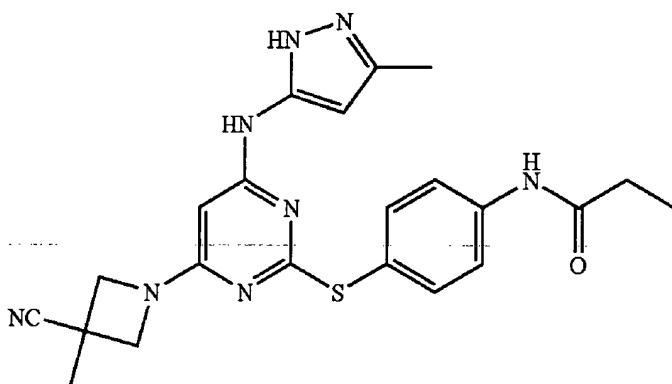
Cloridrato de 3-isopropoxi-3-metilazetidina

A uma pasta de cloridrato de 1-benzidril-3-isopropoxi-
 30 3-metilazetidina (1.23 g, 3.71 mmol) em etanol (30 ml) adicionou-se hidróxido de paládio a 10% sobre carbono (200 mg) e a mistura degasificada três vezes com nitrogênio e três vezes com hidrogênio. A mistura foi

então agitada sob atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 12 h. A reação foi degasificada com nitrogênio e filtrada em placa de celite e concentrada. O composto foi usado na forma bruta na reação química seguinte.

Exemplo 17

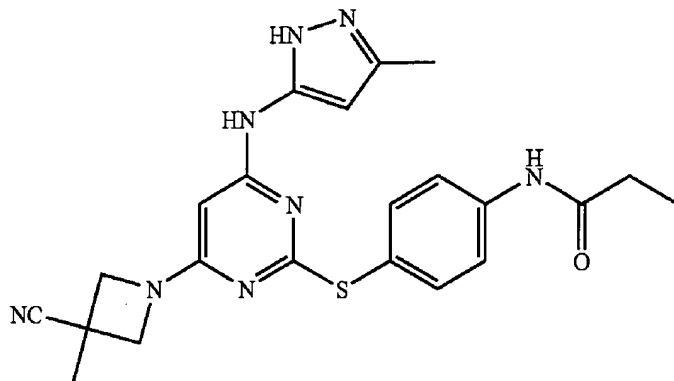
N-(4-((4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-ilamino)-6-(3-ciano-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)sulfanil)fenil)propionamida



- 10 3-ciano-3-metilazetidino-1-carboxilato de *t*-butila
 Uma solução de 3-cianoazetidino-1-carboxilato de *t*-butila (0.55 g, 3.04 mmol) in THF (10 ml) foi resfriada até -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. LHMDS (3.34 ml, 1M TF) foi adicionado em gotas e a solução agitada a -78°C durante 1 hr. Iodeto de metila foi adicionado em gotas e a agitação prosseguiu por mais 2 horas. A reação foi rapidamente resfriada com água e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica gel eluindo com acetato de etila/petróleo 20% para prover o composto título na forma de um óleo amarelo-claro (0.46 g, 77 %). ¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (9H, s), 1.71 (3H, s), 3.82 (2H, d), 4.31 (2H, d).
- 25 Ácido trifluoroacético de 3-metilazetidino-3-carbonitrila

A uma solução de 3-ciano-3-metilazetidino-1-carboxilato de *ter*-butila (30.0 mg, 0.15 mmol) em diclorometano (5 ml) adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a

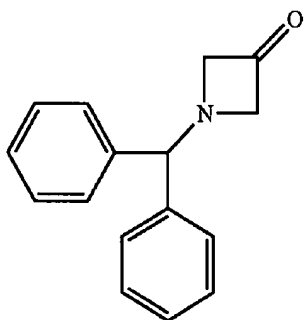
solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada e secada sob vácuo para dar um óleo viscoso que foi usado bruto na reação química seguinte.



- 5 *N*-(4-((4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-ilamino)-6-(3-ciano-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)sulfanil)fenil)propionamida

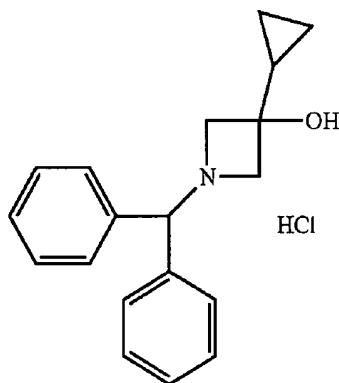
A uma suspensão de *N*-(4-(4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-ilamino)-6-cloropirimidin-2-iltio)fenil)propionamida
 10 (150 mg, 0.387 mmol) em *n*-butanol (4 ml) adicionou-se diisopropilamina (500 mg, 3.87 mmol) seguido de cloridrato de 3-metilazetidino-3-carbonitrila (255 mg, 1.94 mmol). A mistura foi aquecida a 85°C durante 18 horas e então concentrada e o resíduo purificado
 15 através de HPLC dirigida à massa o que deu o composto título na forma de um sal de TFA (72 mg, 41%); ¹H NMR (DMSO) 1.05 (3H, t), 1.65 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.37 (2H, q), 3.88 (2H, d), 4.18 (2H, d), 5.37 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.50 (1H, brs),
 20 10.11 (1H, brs); MS ES + 449.4, ES - 447.6.

Exemplo 18



N-Benzidrilazetidín-3-ona

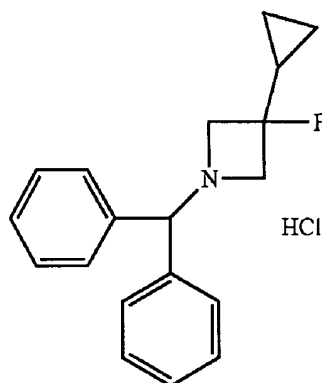
A uma pasta agitada de 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina (30g, 0.126 mol) em trietilamina (63g, 0.628 mol) adicionou-se uma solução de complexo de trióxido de enxofre-piridina (60g, 0.376 mol) em DMSO anidro (300 ml) em gotas durante 30 minutos. A mistura resultante foi aquecida até 50°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e despejada numa mistura de água (1L) e acetato de etila (800 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 200 ml). As soluções orgânicas combinadas foram então lavadas com água (3 x 200 ml), então salmoura saturada (200 ml), secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado sobre sílica gel, eluindo com 5-10% acetato de etila/petróleo. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (26,2g, 86%); ^1H NMR CDCl_3 δ 4.07 (4H, s), 4.62 (1H, s), 7.20-7.39 (6H, m), 7.53 (4H, d).



Cloridrato de 1-Benzidril-3-ciclopropilazetidina-3-ol

Uma solução de brometo de ciclopropilmagnésio em THF (0.5M, 600ml, 0.5 mol) foi resfriada até -78°C sob atmosfera de nitrogênio. A precipitação pareceu ocorrer nessa temperatura. Uma solução de N-benzidrilazetidina-3-ona (24.2g, 0.102 mol) em THF anidro (130 ml) foi adicionada em gotas durante 30 minutos. A mistura foi agitada por mais 90 minutos a -78°C após o que solução saturada de bicarbonato de sódio (400 ml) e água (100 ml) foram adicionadas lentamente. A mistura foi então diluída com acetato de etila (1L) e deixada aquecer até

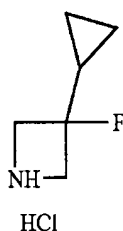
temperatura ambiente. A fase orgânica era uma emulsão de sais de magnésio mas facilmente separável da camada orgânica) e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x200 ml). As soluções orgânicas combinadas foram
 5 então lavadas com salmoura saturada (300 ml), secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para dar um óleo amarelo pálido. O produto bruto foi purificado sobre sílica gel, eluindo com 20-30% acetato de etila/petróleo. O álcool resultante (28.3g) foi
 10 dissolvido em éter (350 ml) e a solução resfriada até 0°C. Uma solução de HCl em éter (2M, 130 ml) foi então adicionada em gotas durante 15 minutos. O sal de HCl precipitou da solução. A pasta resultante foi agitada a 0°C por mais 10 minutos e então filtrada. A torta do
 15 filtro foi lavada com éter (2x100 ml) e o sólido secado sob vácuo o que deu o produto na forma de um sólido branco. (28.2g, 88%); ¹H NMR d₆-DMSO δ 0.31-0.50 (4H, m), 1.35 (0.3H, m), 0.51 (0.7H, m), 3.41-4.10 (5H, m), 5.88 (0.3H, d), 6.05 (0.7H, d), 6.35 (1H, brs), 7.30-
 20 7.50 (6H, m), 7.61-7.82 (4H, m); ES+ 280.71.



Cloridrato de 1-Benzidril-3-ciclopropil-3-fluoroazetidina

NaHCO₃ saturado (100 ml) foi adicionado a uma suspensão de cloridrato de 1-Benzidril-3-ciclopropilazetidina-3-ol
 25 (7.78 g, 24.50 mmol) em acetato de etila (100 ml). A mistura foi transferida para um funil de separação e sacudida vigorosamente até que todo o sólido se dissolvesse. A camada orgânica foi separada e a camada

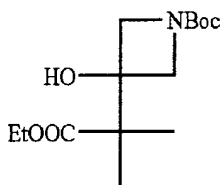
aquosa extraída com acetato de etila (50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados até que se tornassem um óleo. O óleo foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e resfriado até
 5 -78°C. Trifluoreto de [bis(2-metoxietil)amino]enxofre (5.98 g, 27.05 mmol, 5.0 ml) foi adicionado em gotas e a solução agitada durante 30 min a -78°C e então aquecida até 0°C e agitada por mais 1 hora. A reação foi rapidamente resfriada com NaHCO_3 saturada (50 ml) e
 10 salmoura (50 ml) e a camada aquosa extraída com diclorometano (50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados para dar um óleo amarelo. O produto bruto foi purificado sobre sílica gel, eluindo com 5% acetato de etila/petróleo. O álcool
 15 resultante foi dissolvido em éter (100 ml) e a solução resfriada até 0°C. Uma solução de HCl em éter (2M, 25 ml) foi então adicionada em gotas durante 5 minutos. O sal de HCl precipitou da solução. A pasta resultante foi agitada a 0°C por mais 10 minutos e então filtrada.
 20 A torta de filtro foi lavada com éter (20 ml) e o sólido secado sob vácuo o que deu o produto na forma de um sólido branco (4.71 g, 61%). ^1H NMR $\text{d}_4\text{-MeOH}$ δ 0.30-0.52 (4H, m), 1.22 (1H, brs), 4.01-4.23 (4H, m), 5.50-5.60 (1H, brs), 7.13-7.46 (10H, m); ES+ 282.



25 Cloridrato de 3-ciclopropil-3-fluoroazetidina
 A paládio úmido a 10% sobre carbono (catalisador da Degussa) sob nitrogênio adicionou-se etanol (100 ml). Uma solução de cloridrato de benzidril-3-ciclopropil-3-fluoroazetidina (6.74 g, 21.23 mmol) em etanol (50 ml)
 30 foi adicionada ao catalisador e a mistura hidrogenada a 60 psi no aparelho de hidrogenação e agitação Parr durante 5 horas. A reação foi filtrada em placa de

celite e concentrada até se tornar um óleo. Éter (50 ml) foi adicionado e a mistura resfriada até 0°C e agitada até que um precipitado se formasse. A suspensão foi filtrada e a torta de filtro foi lavada com éter (20 ml) e o sólido secado sob vácuo o que deu o produto na forma de um sólido esbranquiçado (3.00 g, 93%). ¹H NMR d₆-DMSO δ 0.52-0.56 (2H, m), 0.59-0.64 (2H, m), 1.35-1.40 (1H, m), 3.91-4.10 (4H, m), 4.01-4.23 (4H, m), 9.50 (1H, brs), 9.63 (1H, brs).

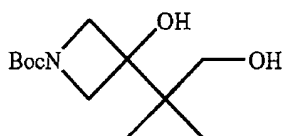
Exemplo 19



48

(2-(etoxicarbonil)propan-2-il)-3-hidroxiacetidino-1-carboxilato de ter-butila

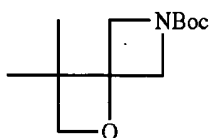
Pó de índio foi adicionado a uma solução de etil-2-bromoisobutirato (1.71 g, 8.76 mmol) e 3-oxoazetidino-1-carboxilato de ter-butila em DMF seco (5 ml). A suspensão foi aquecida até 60°C durante 2 mins. e a fonte de calor foi removida (a temperatura interna permaneceu a 60°C por um período contínuo após remoção da fonte de calor). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos e rapidamente resfriada com gelo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml), secada (Na₂SO₄) e concentrada para dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com 30% acetato de etila/hexanos para dar o composto título na forma de um sólido esbranquiçado 1.40 g, 84%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mhz) 1.29 - 1.33 (9H, m), 1.48 (9H, s), 3.55 (1H, s), 3.79 (2H, d), 4.03 (2H, d), 4.18 (2H, q).



49

3-hidroxi-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)azetidino-1-carboxilato de ter-butila

Uma solução de 3-(2-(etoxicarbonil) propan-2-il)-3-hidroxi-azetidino-1-carboxilato de ter-butila (0.50 g, 1.74 mmol) em DCM (5 ml) foi resfriada até -78°C . Uma solução de DIBAL-H em DCM (5.23 mmol, 5.23 ml, 1M) foi adicionada em gotas e a solução deixada aquecer até 0°C e agitada durante 4 horas. NH_4Cl sat. (20 ml) e acetato de etila (40 ml) foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com salmoura (30 ml), secada (Na_2SO_4) e concentrada até dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com 30 a 70% acetato de etila/hexanos para dar o composto título na forma de um óleo incolor 0.20 g, 47%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz) 1.01 (6H, s), 1.43 (9H, s), 3.58 (2H, s), 3.75 (2H, d), 4.03 (2H, d).

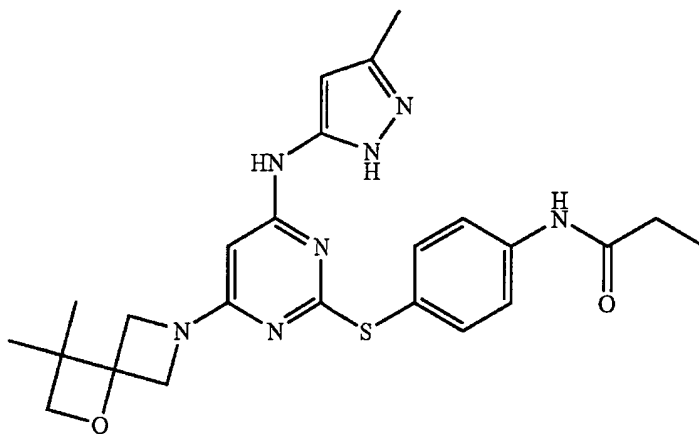


50

ter-butil éster de ácido 3,3-dimetil-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxílico

A uma solução de 3-hidroxi-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)azetidino-1-carboxilato de ter-butila (0.20 g, 0.82 mmol) em THF (4 ml) adicionou-se em rápida sucessão, KO^tBu (0.19 g, 1.72 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (0.16 g, 0.82 mmol) e a solução agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos. Água (10 ml) foi adicionada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com 30 a 70% acetato de etila/hexanos para dar o composto

título na forma de um óleo incolor 0.13 g, 70%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz) 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 3.89 (2H, d), 4.12 (2H, d), 4.20 (2H, s).

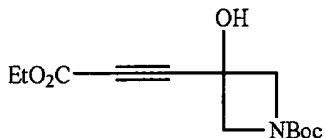


N-{4-[4-(3,3-Dimetil-1-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-il)-
5 6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-
ilsulfanil]-fenil}-propionamida

A uma solução de ter-butil éster de ácido 3,3-Dimetil-1-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptano-6-carboxílico (60 mg, 0.27 mmol) em DCM (3 ml) a 0°C adicionou-se ácido
10 trifluoroacético e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada para dar um óleo que foi usado bruto na etapa seguinte. O resíduo oleoso foi dissolvido em *n*-BuOH (3 ml) e diisopropiletilamina (171 mg, 1.35 mmol, 0.24 ml) e *N*-
15 {4-[4-Cloro-6-(5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-propionamida (93 mg, 0.24 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida até 100°C e agitada por 18 horas. A reação foi deixada resfriar até temperatura ambiente e diluída com salmoura (20 ml) e
20 acetato de etila (20 ml). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4 e concentrada para dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com MeOH 2,5% em acetato de etila para dar o composto título na forma de um sólido
25 laranja pálido 25 mg, 20% ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400MHz) 1.08 (3H, m), 1.20 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.34 (2H, q), 3.78 (2H, d), 4.14 - 4.15 (4H, m), 5.35 (1H, s), 5.61 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.24 (1H, s), 10.07

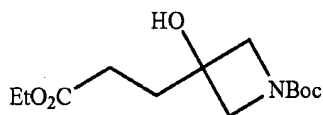
(1H, s), 11.43 (1H, s). ES+ 480.

Exemplo 20



3-(2-(etoxicarbonil)etnil)-3-hidroxiacetidino-1-carboxilato de ter-butila

- 5 n-butil lítio(1.17 mmol, 0.47 ml, 2.5 M) foi adicionado em gotas a uma solução de diisopropilamina (130 mg, 1.29 mmol, 0.18 ml) em THF (8 ml) a -78°C. A solução foi aquecida até 0°C, agitada durante 15 minutos, e novamente resfriada até -78°C. Propiolato de etila (126
- 10 mg, 1.29 mmol, 0.13 ml) foi adicionado em gotas e a solução agitada durante 1 hora a -78°C. Uma solução de 3-oxoacetidino-1-carboxilato de t-butila (200 mg, 1.17 mmol) em THF (2 ml) foi adicionada em gotas, e a agitação prosseguiu por 30 minutos, e a solução foi
- 15 aquecida até 0°C e agitada por mais 15 minutos. A reação foi rapidamente resfriada com NH₄Cl sat. (20 ml) e extraída em acetato de etila (20 ml), secada (Na₂SO₄) e concentrada para dar um óleo marrom. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de
- 20 flasheamento eluindo com acetato de etila/hexanos a 30% para dar o composto título na forma de um óleo incolor 0.20 g, 64%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.33 (3H, t), 1.48 (9H, s), 2.92 (1H, s), 4.04 (2H, d), 4.22- 4.31 (4H, m).

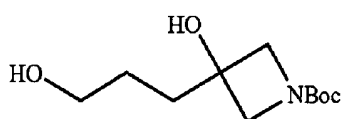


- 25 3-(2-(etoxicarbonil)etil)-3-hidroxiacetidino-1-carboxilato de ter-butila

A paládio sobre carbono (10%, 75 mg) sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se uma solução de 3-(2-(etoxicarbonil)etnil)-3-hidroxiacetidino-1-carboxilato

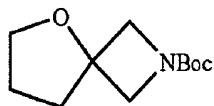
30 de ter-butila (0.20 g, 0.74 mmol) em etanol (10 ml). A

suspensão foi submetida a hidrogênio (aparelho de hidrogenação Parr) a 45 psi durante 3 hs. A reação foi filtrada e concentrada para dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com 30 a 50% de acetato de etila/hexanos para dar o composto título na forma de um óleo incolor 0.11 g, 50%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.28 (3H, t), 1.43 (9H, s), 2.15 (2H, t), 2.50 (2H, t), 3.32 (1H, s), 3.83 (4H, dd), 4.18 (2H, q).



3-hidroxi-3-(3-hidroxiopropil)azetidino-1-carboxilato de ter-butila

Hidreto de diisobutil alumínio (1.48 mmol, 1.48 ml, 1 M DCM) foi adicionado em gotas a uma solução de 3-(2-(etoxicarbonil)etil)-3-hidroxi-azetidino-1-carboxilato de ter-butila (0.10 g, 0.37 mmol) em DCM (3 ml) a -78°C. A solução foi deixada aquecer até 0°C e agitada por mais 5 horas. A reação foi rapidamente resfriada com NH₄Cl sat. (10 ml) e extraída com acetato de etila (10 ml), secada (Na₂SO₄) e concentrada para dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com 60% acetato de etila/hexanos para dar o composto título na forma de um óleo incolor 27 mg, 32%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.48 (9H, s), 1.69 - 1.75 (2H, m), 1.93 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.82 (4H, s).

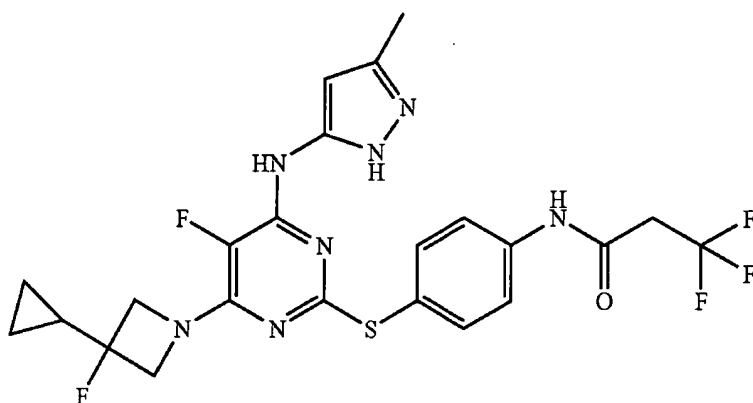


ter-butyl éster de ácido 1-oxa-7-aza-espiro[4.3]octano-7-carboxílico

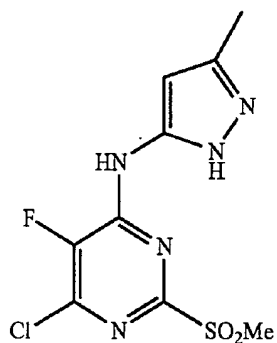
A uma solução de 3-hidroxi-3-(3-hidroxiopropil)azetidino-1-carboxilato de ter-butila (27 mg, 0.13 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se em rápida sucessão, KOtBu (31 mg, 0.27 mmol) e cloreto de p-

toluenossulfonila (25 mg, 0.13 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min. Água (10 ml) foi adicionada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para dar um óleo. O óleo foi usado na forma bruta na etapa seguinte.

Exemplo 21



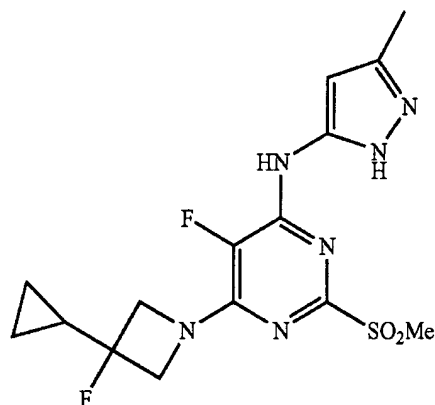
N-(4-(4-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iltio)fenil)-3,3,3-trifluoropropanamida



6-cloro-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina

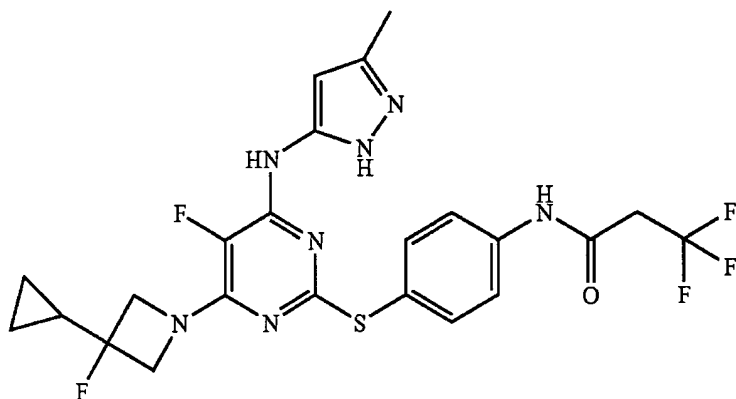
A uma solução de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metilssulfonil)pirimidina em THF (25 ml) adicionou-se diisopropilamina (1.32 g, 10.20 mmol, 1.82 ml) e 3-metil-1H-pirazol-5-amina (1.04 g, 10.71 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi diluída com acetato de etila (100 ml) e água (100 ml), a camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), secada (Na_2SO_4), e parcialmente concentrada até que um sólido começasse a precipitar. A

suspensão foi resfriada num banho de gelo durante uma hora e filtrada para dar o composto título na forma de um sólido amarelo-pálido. Uma segunda coleta foi obtida deixando o filtrado repousar da noite para o dia (total
 5 1,55g, 50%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 2.26 (3H, s), 3.32 (3H, s), 6.48 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.35 (1H, s) ES+ 306.



6-(3-ciclopopil-3-fluoroazetidin-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina
 10 amina

Uma suspensão de 6-cloro-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina (100 mg, 0.33 mmol) e 3-ciclopopil-3-fluoroazetidina (50 mg, 0.33 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi aquecida até
 15 50°C e agitada durante 1 hora. A mistura foi deixada resfriar e diluída com acetato de etila (20 ml) e água (20 ml). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e concentrada para dar um sólido. A purificação através de cromatografia de flasheamento eluindo com 40%
 20 acetato de etila/hexanos e acetato de etila deu o composto título na forma de um sólido esbranquiçado. (64 mg, 51%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.51 - 0.52 (2H, m), 0.68 - 0.76 (2H, m), 1.42 - 1.59 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.20 - 4.36 (4H, m), 6.41 (1H, s),
 25 9.98 (1H, s), 12.13 (1H, s). ES+ 385.

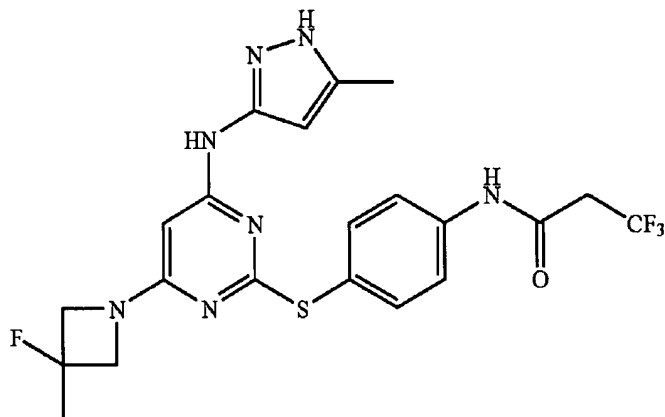


N-(4-(4-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iltio)fenil)-3,3,3-trifluoropropanamida

Uma solução de 6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina (64 mg, 0.17 mmol) e 3,3,3-trifluoro-N-(4-mercaptofenil)propanamida (47 mg, 0.20 mmol) em DMF (3 ml) foi aquecida até 80°C e agitada durante 6 horas. A reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e NaHCO₃ sat. (20 ml) e a camada orgânica lavada com salmoura (20 ml), secada (Na₂SO₄) e concentrada para dar um óleo. O composto foi purificado através de HPLC preparatória dirigida à massa, eluído com acetonitrila/água/TFA para dar o composto título na forma de um sólido branco (sal de TFA, 41.2 mg, 37%).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.46 - 0.50 (2H, m), 0.61 - 0.64 (2H, m), 1.38 - 1.45 (1H, m), 1.93 (3H, s), 3.55 (2H, q), 4.00 - 4.18 (4H, m), 5.27 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.39 (1H, s), 10.57 (1H, s). ES+ 540.

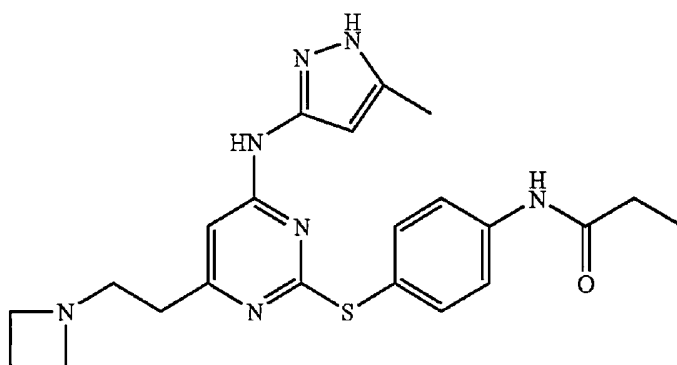
Exemplo 22



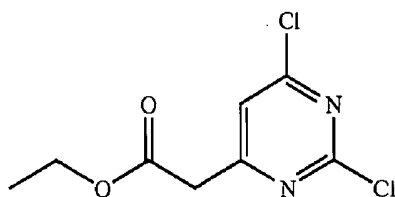
N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-iltio)fenil)-3,3,3-trifluoropropanamida (I-168)

O álcool N-(4-((4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)sulfanil)fenil)-3,3,3-trifluoropropanamida (24mg, 0.05 mmol) foi dissolvido com diclorometano seco (3 ml) sob nitrogênio. A mistura foi sonificada durante 10 minutos e a suspensão turva de cor rosa pálido resultante foi resfriada em banho de gelo. Deoxoflúor (11µl, 0,06 mmol) foi adicionado em gotas. Após 10 minutos, LC-MS da solução clara resultante mostrou conversão completa para o composto título. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, e então salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi recolhido em acetato de etila e purificado através de cromatografia de coluna (sílica, 0-100% EtOAc-éter de petróleo eluição gradiente 40-60) para dar o produto na forma de um sólido branco após liofilização (14 mg, 60%).

Exemplo 23

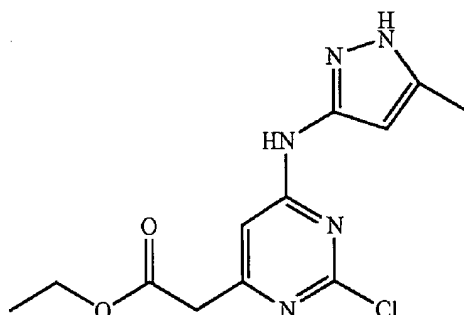


N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(2-(azetidin-1-il)etil)pirimidin-2-iltio)fenil)propionamida



2-(2,6-dicloropirimidin-4-il)acetato de etila

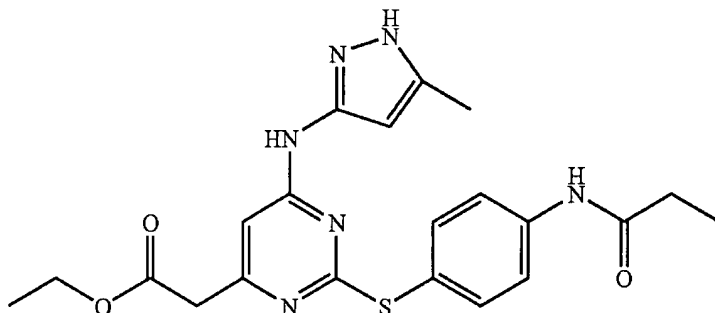
A uma solução de 2-(1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxopirimidin-4-il)acetato de etila (10 g, 50.5 mmol) em tolueno (150 ml) e POCl₃ (14.1 ml, 151.5 mmol) adicionou-se tripropilamina (9ml) em gotas (ocorreu reação exotérmica). Quando da adição completa, a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e então despejada sobre gelo triturado e água com agitação rápida. A mistura foi agitada durante 30 minutos, e então basificada com carbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 150 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas em vácuo para dar um óleo vermelho escuro. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de flasheamento (120 g SiO₂, 0 a 35% EtOAc/petróleo) para dar o composto título na forma de um óleo vermelho (8.95g, 75%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.31 (3 H, t), 3.83 (2 H, s), 4.24 (2 H, q), 7.41 (1 H, s); ES+ 235.



2-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-cloropirimidin-4-il)acetato de etila

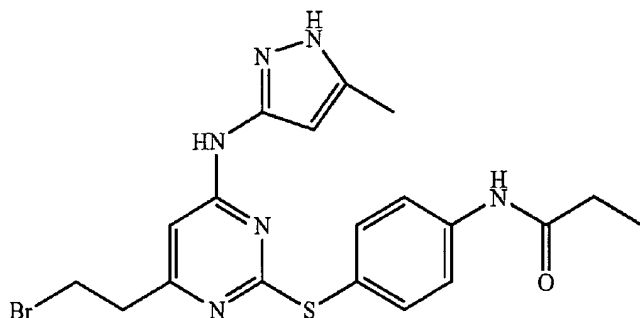
Uma solução de 2-(2,6-dicloropirimidin-4-il)acetato de etila (1.0 g, 4.25 mmol), iodeto de sódio (0.637 g, 4.25 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (0.413 g, 4.25 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (0.96 ml, 5.53 mmol) foi aquecida até 90°C até que a reação se completasse (~3h). A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (100

ml), lavada com solução de hidrogeno carbonato de sódio (1 x 30 ml), água (3 x 30 ml), salmoura (30 ml), (MgSO₄) secado, filtrada e evaporada em vácuo para dar um óleo laranja. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de flasheamento (SiO₂, 60-100% EtOAc/Petróleo) para dar o composto título na forma de um óleo pegajoso vermelho (0.520 g, 41%). ¹H NMR (CDCl₃) 1.29 (3 H, t), 2.41 (3 H, s), 3.52 (2 H, s), 4.23 (2 H, q), 5.20-4.60 (2 H, sinal muito amplo); ES+ 296.



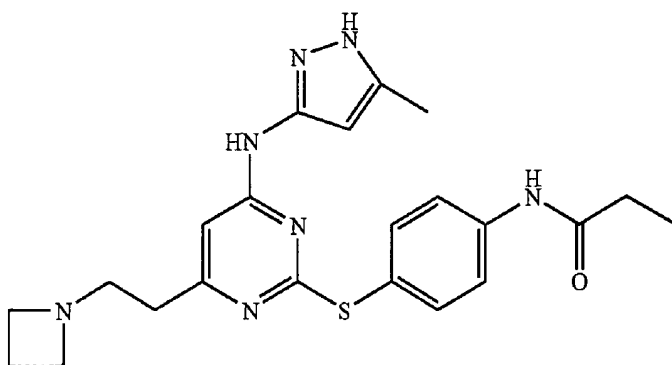
2-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((4-(propionamido) fenil) sulfanil)pirimidin-4-il)acetato de etila:

Uma suspensão de 2-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-cloropirimidin-4-il)acetato de etila (0.676 g, 2.29 mmol) e N-(4-mercaptofenil)propionamida (0.415 g, 2.29 mmol) em t-butanol (10 ml) foi aquecida sob refluxo da noite para o dia. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente, acetato de etila (20 ml) adicionado causando precipitação do produto. O sólido foi coletado por filtração, lavado com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, água, dietil éter e então secado através de sucção para dar o composto título na forma de um sólido amarelo (0.425 g, 43%). ¹H NMR (DMSO) 1.12 (3 H, t), 1.20 (3 H, t), 2.00 (3 H, s), 2.40 (2 H, q), 3.66 (2 H, s), 4.11 (2 H, q), 5.05 (1 H, br s), 5.30 (1 H, br s), 7.53 (2 H, d), 7.79 (2 H, d), 10.20 (1 H, s); ES+ 441.



N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(2-bromoetil)pirimidin-2-iltio)fenil)propionamida

Uma solução 2M de borohidreto de lítio em tetrahidrofurano (3,5 ml, 6,8 mmol) foi adicionada a
 5 uma suspensão de 2-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((4-(propionamido) fenil) sulfanil)pirimidin-4-il)acetato de etila (1g, 2.3 mmol) em tetrahidrofurano (10ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. A suspensão foi agitada a 70°C durante uma hora. A mistura de reação
 10 foi hidrolisada com solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml). As extrações foram realizadas com acetato de etila (3x25ml). A camada orgânica foi retrolavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio. O resíduo foi recolhido em acetonitrila
 15 (25 ml). Tribrometo de potássio (1,3 ml) foi adicionado à mistura de reação que foi então agitada a 70°C durante uma hora. A mistura de reação foi hidrolisada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml). As extrações foram realizadas com acetato de etila (3 x 25 ml). A camada orgânica foi
 20 retrolavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio para dar o composto título sem qualquer purificação adicional
 (300mg, 30%). ES+ 462

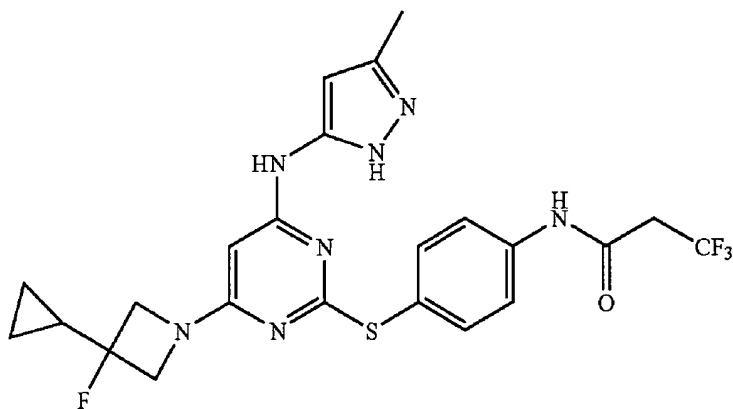


N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(2-(azetidin-1-il)etil)pirimidin-2-iltio)fenil)propionamida

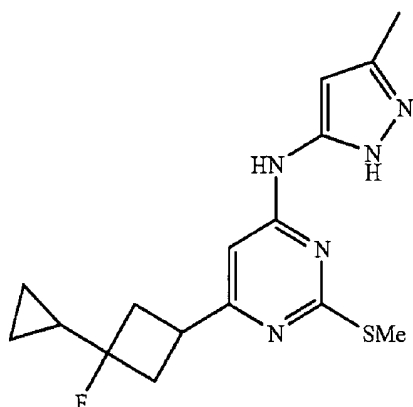
Uma mistura de N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(2-bromoetil)pirimidin-2-iltio)fenil)propionamida

5 (100mg, 0.21mmol) e azetidina (36mg, 0.63mmol) em dimetilformamida (2ml) foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante 24 horas. A mistura de reação foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e salmoura (10 ml) e
 10 então secada sobre sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado através de HPLC Gilson para dar o composto título na forma de um sla de ácido bis-trifluoro acético (0.5mg, 1%). 1H NMR (CD₃OD): 1.30-1.37 (3H, m), 2.15-2.20 (3H, s), 2.40-2.50 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, t), 3.50-3.55 (2H, t), 4.00-4.15 (4H, s), 6.50-6.55
 15 (1H, s), 7.55-7.65 (2H, m), 7.75-7.80 (2H, m). ES+ 438

Exemplo 24



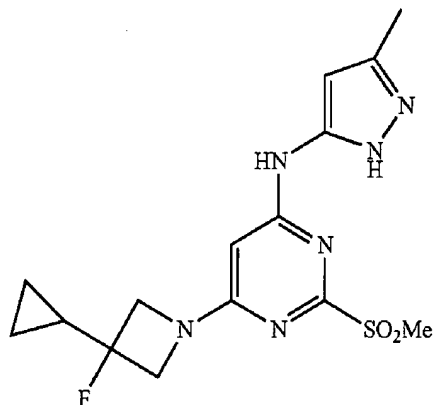
N-(4-(4-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)pirimidin-2-iltio)fenil)-3,3,3-trifluoropropanamida
 20



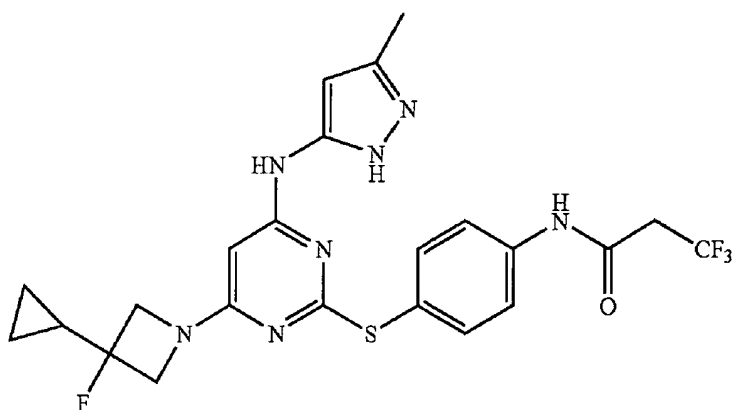
6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-amina

A uma mistura de 6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (150 g, 0.58 mol) e
 5 cloridrato de 3-ciclopropil-3-fluoroazetidina (132.2 g, 0.87 mol) adicionou-se diisopropiletilamina (208 g, 1.61 mol) e isopropanol (1.125 L). A mistura foi aquecida até refluxo durante 23 horas. A reação foi então resfriada até 85°C (uma solução levemente turva) e
 10 filtrada. A solução homogênea foi concentrada até um volume mínimo. EtOAc foi então adicionado (1L) e a solução concentrada até um volume mínimo. EtOAc (1L) e H₂O (1L) foram então adicionados e as camadas separadas. O produto cristalizado começou a cristalizar
 15 da camada orgânica durante a extração. A camada aquosa foi também extraída com EtOAc (500 ml). A primeira camada orgânica foi concentrada até secagem para dar um sólido branco. Hexano (750 ml) foi adicionado ao segundo extrato orgânico e a pasta agitada à
 20 temperatura ambiente e então resfriada até 0°C durante 30 minutos. A pasta foi filtrada e lavada com bastante heptano. A torta de filtro foi secada sob vácuo. A torta de filtro e o sólido branco da primeira extração foram combinados para dar 155,1 g do produto desejado.
 25 (155.1 g, 77 %). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.44 (2H, m), 0.60 (2H, m), 1.38-1.43 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.89-3.97 (4H, m), 5.92 (1H, br s), 6.04 (1H, br s), 9.23 (1H, s), 11.86 (1H, s). ES+ 335

(155.1 g, 77 %). ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.44 (2H, m), 0.60 (2H, m), 1.38-1.43 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.89-3.97 (4H, m), 5.92 (1H, br s), 6.04 (1H, br s), 9.23 (1H, s), 11.86 (1H, s). ES+ 335



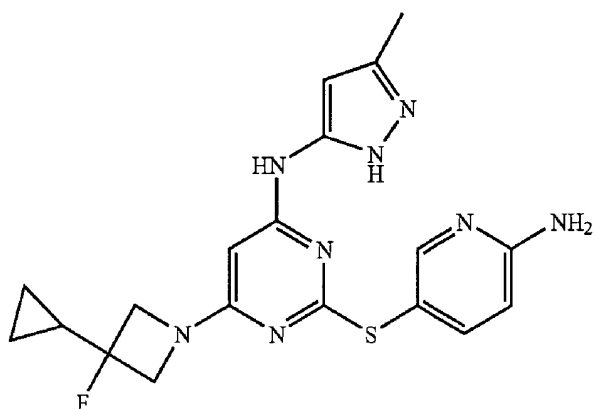
- 5 6-(3-ciclopripil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina
Uma solução de 6-(3-ciclopripil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (130 g, 389 mmol) em MeOH (5.2 L) foi resfriada
10 até 0 °C. Uma solução de oxone (526g, 855 mmol) em H₂O (5.2 L) foi lentamente adicionada à pasta mantendo-se a temperatura abaixo de 5°C. Após adição, a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente da noite para o dia. Uma solução a 10% de NaHSO₃ (325 ml) e uma
15 solução a 10% de K₂CO₃ (2,6 L) foi então adicionada para neutralizar a mistura de reação, a solução e a torta de filtro lavados com H₂O (3,3 L). O sólido foi transformado em pasta em H₂O (2,6 L), a solução filtrada e a torta de filtro lavada com H₂O (3,3 L). O
20 sólido foi secado sob vácuo (72.3 g, 51 %). ^1H NMR (DMSO): 0.47 (2H, m), 0.60 (2H, m), 1.43-1.46 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.97-4.11 (4H, m), 5.93 (1H, br s), 6.47 (1H, br s). 9.88 (1H, s), 12.01 (1H, br s). ES+ 367



N-(4-(4-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)pirimidin-2-iltio)fenil)-3,3,3-trifluoropropanamida (Composto I-13)

Uma pasta de 6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-*N*-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-amina (61g, 170 mmol) e 3,3,3-trifluoro-*N*-(4-mercaptofenil)propanamida (41 g, 175 mmol) em CH₃CN (1300 mL) foi aquecida até refluxo durante 1,5 horas. Durante esse tempo, a pasta fina e amarelada tornou-se espessa e de um branco brilhante. A mistura foi então resfriada até 0°C e agitada nessa temperatura durante 15 minutos. A mistura foi então filtrada e lavada com CH₃CN frio (650 ml). O sólido resultante foi secado durante 20 horas a 38° C sob vácuo doméstico. O sólido branco foi carregado para um reator apropriado com EtOAc (1300 ml) e NaHCO₃ (sat) (1300 ml). A mistura foi agitada até que não restasse nenhum sólido. Então, as camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa lavada com EtOAc (390 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, lavadas com EtOAc (130 ml) e concentradas até um volume mínimo num evaporador rotativo. A mistura resultante foi recristalizada de EtOAc e hexano para dar o produto desejado na forma de um sólido branco (56,2g, 72%) 1H NMR (MeOD, 400 MHz): 0.40-0.45 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 2.05 (2H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85-3.40 (4H, m), 5.40-5.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, d), 7.65-7.70 (2H, d). ES+ 522.

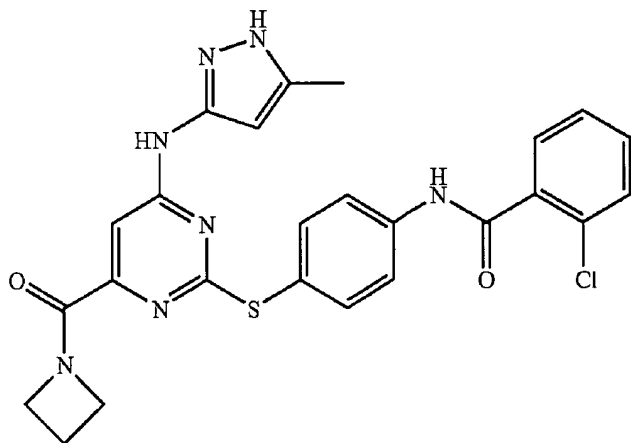
Exemplo 25



2-(6-aminopiridin-3-iltio)-6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina

- 5 Uma solução de 6-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilssulfonil)pirimidin-4-amina (880 mg, 2.4 mmol) e 6-aminopiridino-3-tiol) (300 mg, 2.4 mmol) em DMF (10 ml) foi aquecida durante 2 horas. A reação foi diluída com acetato de etila (150 ml) e NaHCO₃ sat. (50 ml) e a camada orgânica lavada com salmoura (50 ml), secada (MgSO₄) e concentrada até dar um óleo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de flasheamento eluindo com pentano/EtOAc (MeOH 5%) 0 a 100%. O composto resultante foi triturado em 10:1 DCM:MeOH e filtrado para dar o composto título na forma de um sólido branco (300 mg, 30%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.42-0.44 (2H, m), 0.55-0.60 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.81-3.90 (4H, m), 5.55-5.80 (2H, m), 6.35 (2H, s), 6.49-6.52 (1H, d), 7.46-7.49 (1H, d), 7.97 (1H, s), 9.30-9.35 (1H, s). ES+ 413

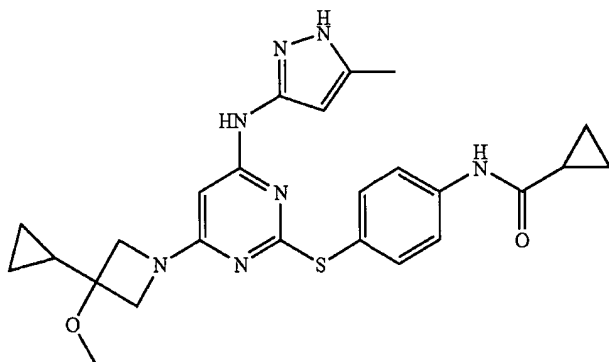
Exemplo 26



2-((4-(2-clorobenzamido)fenil)sulfanil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-(azetidin-1-il)pirimidino-4-carboxamida

- 5 A uma suspensão de 2-((4-(2-clorobenzamido)fenil)sulfanil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidino-4-carboxilato de metila (235mg, 0.46 mmol) em álcool etílico adicionou-se um grande excesso de azetina (0.5 ml, 7.4 mmol). O tubo foi então vedado e aquecido até 90°C durante 16 horas, e então deixado resfriar até temperatura ambiente. Os componentes voláteis foram então removidos em vácuo e o resíduo purificado através de HPLC preparatória dirigida à massa, eluídos com acetonitrila/água/TFA para dar o produto na forma de um sólido branco após liofilização (3.5 mg, 1.2 %). ¹H NMR (DMSO-d⁶): 2.16 (5H, m), 3.24 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.18 (1H, s), 5.62 (1H, br s), 6.94 (1H, br s), 7.54 (6H, m), 7.87 (2H, d), 10.25 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.92 (1H, s). ES+ 520

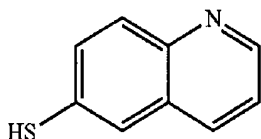
20 Exemplo 27



N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3-ciclopropil-3-metoxiazetidín-1-il)pirimidín-2-iltio)fenil)ciclo propanocarboxamida

- 5 Fosfato de 3-ciclopropilazetidín-3-il dietila (103 mg, 0.36 mmol) foi adicionado a uma solução de N-(4-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-cloropirimidín-2-iltio)fenil)ciclopropanocarboxamida (96 mg, 0.24 mmol) e DIPEA (0.40 ml, 2.32 mmol) em metanol (5 ml), e a
- 10 mistura foi aquecida até 65°C durante 16 horas. Os componentes voláteis da mistura foram então removidos em vácuo e o resíduo purificado em HPLC preparatória dirigida à massa, eluídos com acetonitrila/água/TFA para dar o produto na forma de um sólido branco após
- 15 liofilização (6.3 mg, 5.3%). DMSO-d₆: 0.34 (2H, m), 0.55 (2H, m), 0.81 (4H, d), 1.14 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.99 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.79 (4H, m), 5.37 (1H, s), 5.71 (1H, br s), 7.49 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.34 (1H, s), 10.39 (1H, s). ES+ 492
- 20 Os experimentos mostrados abaixo descrevem a preparação de alguns dos compostos usados nos exemplos aqui descritos.

Composto a

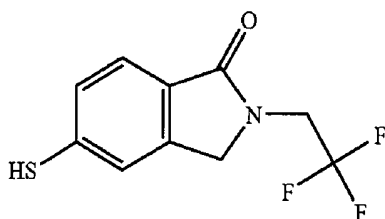


Quinolino-6-tiol

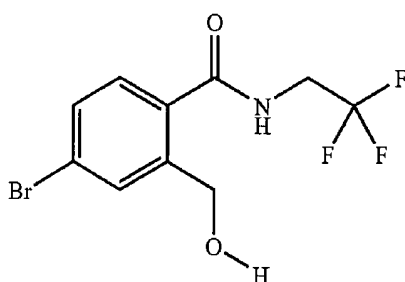
- 25 A uma solução de 6-bromoquinolina (700 mg) em dimetilacetamida (3 ml) adicionou-se tiometóxido de sódio (1.9 g, 26.96 mmol). A mistura foi aquecida a 150°C durante 2 horas e então aquecida até temperatura ambiente e diluída com 1M HCl/acetato de etila. A
- 30 camada orgânica foi removida e a camada aquosa extraída com mais acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, e então salmoura, secados (MgSO₄), filtrados e concentrados. O tiol bruto (500 mg) foi

usado diretamente sem purificação adicional MS ES +, ES
- 174.13

Composto b



2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-mercaptoisoindolin-1-ona

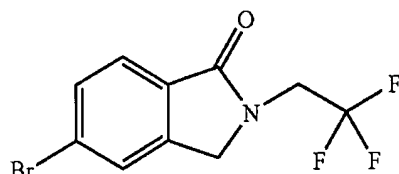


5 4-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-
(hidroximetil)benzamida

A uma suspensão agitada de tricloreto de alumínio (4.07g, 30.5 mmol) em dicloroetano (60ml) resfriado até 5°C sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se a
10 solução de trifluoroetilamina (5.84g, 38.7 mmol) a uma velocidade para manter a temperatura da mistura de reação abaixo de 10°C. Após completa adição, a mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada a essa temperatura durante 4 horas. Após esse
15 período pó de bromoftalida (5g, 23.5 mmol) foi adicionado numa única porção e a mistura de reação foi então aquecida até 80°C durante 18 horas. TLC mostrou completa conversão de material de partida em produto e a reação foi cuidadosamente resfriada com água gelada
20 (100 ml) e agitada durante 30 minutos até que todo o gelo derretesse. Diclorometano foi adicionado e a mistura filtrada em placa de celite e lavada com quantidades copiosas de DCM para remover os resíduos de alumínio. O filtrado foi separado e a camada aquosa
25 extraída com DCM (2 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre pó de sulfato de

magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar um pó esbranquiçado. Produto bruto 3,37g (rendimento 46%)

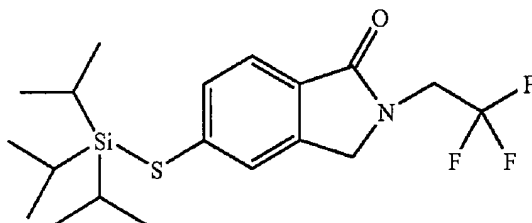
NMR (DMSO 400MHz) 4.02-4.11 (2H, m, alk), 4.60-4.61 (2H, m, alk), 5.43-5.46 (H, m, alk), 7.36-7.39 (H, d, ar), 7.55-7.57 (H, m, alk), 7.76 (H, s, ar) e 9.09-9.12 (H, m, NH). F19 NMR (DMSO 400Mhz) -70.59. ES+ 312



5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoindolin-1-ona

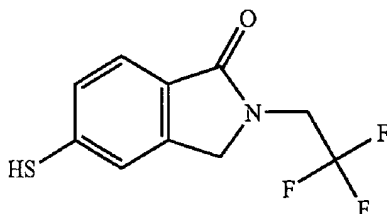
A uma solução agitada de 4-bromo-2-hidroximetil-N-(2,2,2 -trifluoro-etil)-benzamida (3.37g, 10.8 mmol) em tetrahydrofurano anidro (50ml), N-metil-2-pirrolinona (20mL), resfriada até 5°C sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se uma solução de 2M cloreto de isopropil magnésio em THF anidro (25 ml) a uma velocidade para manter a temperatura da mistura de reação abaixo de 10°C. Após completa adição, aproximadamente 45 minutos a reação foi agitada a essa temperatura por mais 60 minutos e então à temperatura ambiente durante 60 minutos. Após esse período a mistura de reação foi novamente resfriada até 5°C e uma solução de cloreto de bis(dimetil amino) fosforila (1.85g, 14.1 mmol) foi adicionada em gotas. Não foi observada exotermia e a reação foi aquecida sob refluxo durante 72 horas uma vez concluída a adição. Após esse período, não se observou presença de material de partida tanto através de TLC como de LCMS e a mistura de reação foi cuidadosamente resfriada com água e acidificada com ácido clorídrico aquoso 1M. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio. A purificação através de cromatografia de coluna eluindo com acetato de etila 25% 75% éter de petróleo deu o produto na forma de um pó branco 2,81

(88% rendimento). NMR (DMSO 400MHz) 4.36-4.43 (2H, m, alk), 4.62 (2H, s, alk), 7.68-7.74 (2H, m, ar) e 7.93 (H, s, ar). F19 NMR (DMSO 400Mhz) -69.03. ES+ 296



2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-((triisopropilsilil)sulfanil)
5 isoindolin-1-ona

A uma solução agitada de triisopropilsilano tiol (648 mg, 3.4 mmol em THF anidro (10ml), resfriada até 5°C sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se pó de hidreto de sódio a 60% (143mg, 3.57 mmol) em porções durante 10 minutos. À solução amarela resultante foi agitada durante 20 minutos e então uma solução de 5-bromo-2-(2,2,2- trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1g, 3.4 mmol) em THF anidro (10ml) e trifenilfosfino tetracis paládio (393mg 0.34 mmol) foi adicionado. A
15 mistura de reação foi degasificada com nitrogênio e aquecida a 90°C durante 2 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo purificado utilizando cromatografia de coluna eluindo com acetato de etila a 30% 70% éter de petróleo para isolar tanto o tiol protegido (406 mg, 30% rendimento com base em FW) como
20 o tiol não protegido (171 mg, 20% rendimento com base em FW). ES+ 248.14



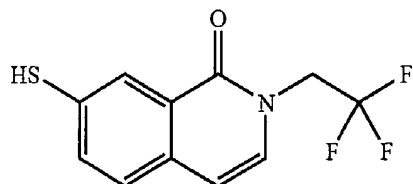
2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-mercaptoisoindolin-1-ona

2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-((triisopropilsilil)

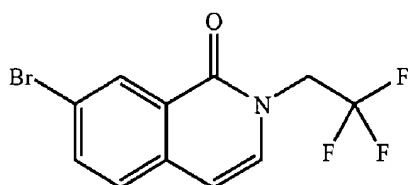
25 sulfanil)isoindolin-1-ona foi dissolvido numa solução de ácido clorídrico em metanol (2 ml) e tetrahidrofurano (2 ml) e agitado à temperatura

ambiente durante 2 horas ou até o desaparecimento de material de partida. A mistura de reação foi concentrada para dar o material desejado (rendimento quant.).ES+248

5 Composto C

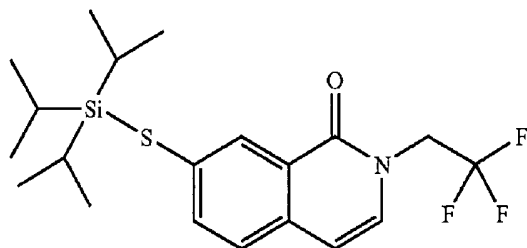


2-(2,2,2-trifluoroetil)-7-mercaptoisoquinolin-1(2H)-ona



7-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1(2H)-ona

A uma solução agitada de 7-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (5g, 22.3 mmol) e iodotrifluoroetano (4.9g, 23.4mmol) em dimetilacetimida resfriada até 5°C adicionou-se hidreto de sódio 60% em peso (0.89g 22.3 mmol) em porções durante 5 minutos. Após adição completa a mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante 2 horas e então aquecida até 50°C durante 24 horas. A mistura de reação foi evaporada para dar um resíduo, que foi diluído com acetato de etila (200 ml) e água (200 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas e lavadas com bicarbonato de sódio saturado (200 ml), salmoura (200 ml) e secadas sobre pó de sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar um resíduo e purificadas utilizando cromatografia de coluna eluindo com 50% acetato de etila/éter de petróleo para dar um sólido amarelo que ainda estava impuro através de LCMS (1.53g, 22% rendimento)



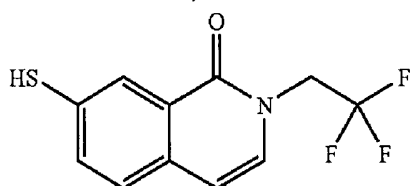
2-(2,2,2-trifluoroetil)-7-((triisopropilsilil)sulfanil) isoquinolin-1(2H)-ona

7-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1(2H)-ona

(0.5g, 1.63 mmol), carbonato de césio (0.693g 2.1 mmol),

acetato de paládio (0.018g, 0.08 mmol) e trifenilfosfino (0.094g, 0.36 mmol) em tolueno anidro num recipiente de microondas foram degasificados com nitrogênio, triisopropilsilano tiol (0.404g 0.36 mmol)

foi adicionado ao recipiente e este foi então submetido a aquecimento a 100°C num reator de microondas durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com éter de petróleo e o precipitado sólido removido por filtração e o filtrado evaporado e o resíduo purificado através de cromatografia de coluna eluindo com acetato de etila/éter de petróleo para dar um óleo (1,05 g, 50% rendimento).

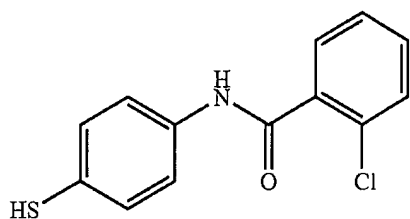


2-(2,2,2-trifluoroetil)-7-mercaptoisoquinolin-1(2H)-ona

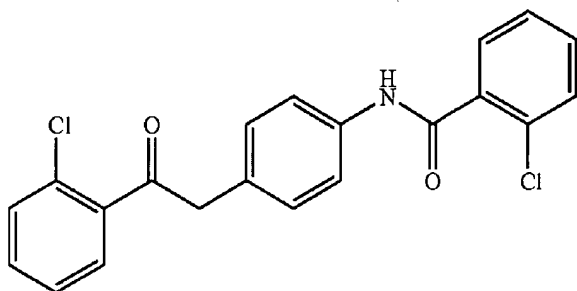
2-(2,2,2-trifluoroetil)-7-((triisopropilsilil)

sulfanil)isoquinolin-1(2H)-ona foi dissolvido numa solução de ácido clorídrico em metanol (2 ml) e tetrahidrofurano (2 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 2 horas ou até o desaparecimento do material de partida. A mistura de reação foi concentrada para dar o material desejado (rendimento quant.).

Composto d

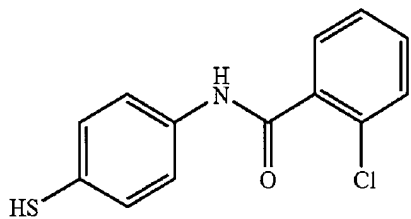


2-cloro-N-(4-mercaptofenil)benzamida



2-clorobenzotioato de S-4-(2-clorobenzamido)fenila

EtOAc (3.2 L) degasificado foi carregado num frasco. O
 5 solvente é resfriado até 0°C sob nitrogênio. O 4-aminobenzenotiol (435 g, 3.48 mol) é derretido e adicionado diretamente ao frasco. Trietilamina (773 g, 7.65 mol) é adicionada durante 30 minutos formando um precipitado. Então, cloreto de 2-clorobenzoíla (1340g,
 10 7,65 mol) é adicionado puro mantendo-se a temperatura abaixo de 5°C. Após adição completa, a mistura é aquecida até 20°C durante uma hora. A pasta é filtrada e a torta lavada com EtOAc (780 ml). O material é secado a 50° C sob vácuo com uma varredura de
 15 nitrogênio até que um peso constante fosse obtido e transferido para a reação seguinte sem purificação adicional.

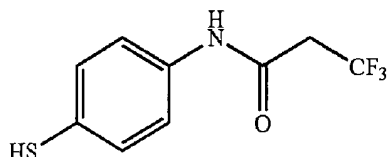


2-cloro-N-(4-mercaptofenil)benzamida

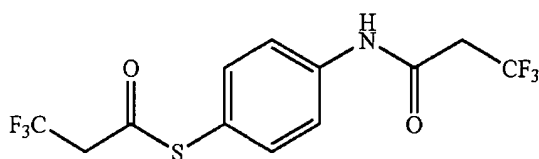
2-clorobenzotioato de S-4-(2-clorobenzamido)fenila (305
 20 g, 0.76 mol), EtOAc (325 mL), e água (65 mL) são carregados para um frasco adaptado com condensador de

refluxo. Uma solução de NaOH (3 eq., 50% aq.) é adicionada e a mistura aquecida até 70°C durante 30-40 minutos. EtOAc foi removido por destilação a 100mmHg e a mistura resfriada até 5°C. A mistura foi acidificada com HCl 6N até pH 2. O sólido é coletado através de filtração a vácuo e lavado com água (390 ml). O sólido é recolhido em CH₂Cl₂ (520 ml) e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o material desejado (174 g, 87%).

Composto e



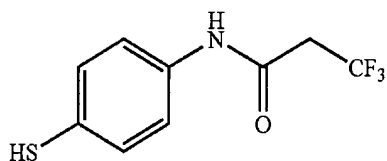
3,3,3-trifluoro-N-(4-mercaptofenil)propanamida



3,3,3-trifluoropropanotioato de
S-4-(3,3,3-trifluoropropanamido)fenila

4-Aminotiofenol é derretido e carregado em um frasco. EtOAc degasificado (1950 ml) foi adicionado. Uma solução de K₂CO₃ (92g, 670 mmol) em H₂O degasificado (1300 vol) foi então adicionada. A solução foi resfriada até 0°C e o cloreto de 3,3,3-trifluoropropanoíla (55.2 g, 600 mmol) foi lentamente adicionado para manter a temperatura abaixo de 10°C). A reação foi então aquecida até temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (1300 ml). A camada orgânica foi então concentrada num evaporador rotativo. O sólido foi transformado em pasta em heptano/EtOAc (390 mL/390 mL) durante 30 min. Heptano (780 mL) foi então adicionado e a pasta resfriada até 0°C durante 30 minutos. A pasta foi filtrada e a torta de filtro secada sob vácuo para dar

o composto desejado (51.3 g, 87.2%).



3,3,3-trifluoro-*N*-(4-mercaptofenil)propanamida

3,3,3-trifluoropropanotioato de S-4-(3,3,3-trifluoropropanamido)fenila (44.8 g, 189 mmol) e EtOH

5 (70 mL) são carregados num frasco. HCl concentrado (22.5 mL) é lentamente adicionado para manter a temperatura abaixo de 30°C. A reação é então aquecida até 50°C durante 17,5 horas. A mistura de reação é reduzida para 41 ml através de destilação a vácuo a
10 50°C. A reação é resfriada até temperatura ambiente e H₂O (51 ml) é adicionado. A pasta é filtrada e a torta de filtro lavada com H₂O (3 x 35 ml).

O sólido é secado sob vácuo para produzir o composto desejado (19.9 g, 58%).

15 A Tabela 8 mostra os dados dos composto representativos adicionais da presente invenção.

Os Compostos 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 71, 75, 76, 78, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95,
20 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 111, 115, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 155, 156, 157, 159, 160, 169, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 185, 187, 191, 193, 198,
25 199, 200, 203, 204 e 208 foram preparados de acordo com o método descrito no Esquema II e nos Exemplos 6-8.

Os Compostos 68, 70, 96, 100, 110, 112, 113, 119, 141, 170, 172, 173, 175, 177, 186, 194, 195 e 202 foram preparados de acordo com o método descrito no Esquema
30 Geral (Método B) e no Exemplo 14.

Os Compostos 171, 179, 188, 189, 190, 201, 206 e 210 foram preparados de acordo com o método descrito no Esquema Geral (método A) e no Exemplo 24.

Os Compostos 72, 73, 74, 83, 87, 108, 114, 116, 117, 120, 121, 137, 138, 139, 140, 152, 158, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 207 e 211 foram preparados de acordo com o método descrito no Esquema VII e no Exemplo 11.

O Composto 181 foi preparado de acordo com o método descrito no Esquema I e no Exemplo 1-2.

O Composto 132 foi preparado de acordo com o método descrito no Esquema IX e no Exemplo 23.

10 O Composto 192 foi preparado de acordo com o método descrito no Esquema II e no Exemplo 21.

Os Compostos 183, 196 foram preparados de acordo com o método descrito no Exemplo 22.

15 O Composto 205 foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 9-10.

Tabela 8

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-47	432.40	(DMSO-d ₆) 2.09 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.91 (4H, sinal mascarado), 5.68 (1H, s), 5.81 (1H, brs), 6.38 (1H, t), 6.54 (1H, d), 7.45-7.60 (3H, m), 7.64-7.81 (3H, m), 9.50 (1H, brs).	8.16
I-48	492.00	(DMSO-d ₆): 2.00-2.05 (3H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, t), 5.40-5.45 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, t), 7.55-7.60 (2H, t), 7.70-7.75 (2H, d), 8.00-8.05 (2H, d), 9.25-9.30 (1H, s), 10.15 (1H, s).	9.528
I-49	492.00	(DMSO-d ₆): 2.05-2.10 (3H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, t), 5.35-5.40 (1H, s), 5.60-5.80 (1H, br s), 7.30-7.35 (1H, d), 7.40-7.60 (5H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 7.95 (1H, s), 9.20-9.25 (1H, s), 10.60-10.65 (1H, s).	9.004

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-50	522.60	(DMSO-d ₆) 1.41 (3H,s), 2.05 (3H,s), 3.69-3.77 (4H,m), 5.41 (1H,brs), 5.60 (1H,vbrs), 7.47-7.85 (6H,m), 7.82-7.85 (2H,m), 9.24 (1H,brs), 10.74 (1H,brs), 11.69 (1H,brs)	8.45
I-51	536.60	(DMSO-d ₆) 1.44 (3H,s), 2.06 (3H,s), 3.19 (3H,s), 3.69 (2H,d), 3.83 (2H,d), 5.41 (1H,brs), 5.60 (1H,vbrs), 7.45-7.61 (6H,m), 7.82-7.87 (2H,m), 9.28 (1H,brs), 10.75 (1H,brs), 11.69 (1H,brs)	9.1
I-52	458.50	(DMSO-d ₆): 1.99 (3H, s), 2.29 (2H, m), 3.89 (4H, m), 5.31 (1H, s), 5.51 (1H, br s), 7.62 (5H, m), 7.93 (4H, m), 9.21 (1H, s), 10.54 (1H, s), 11.91 (1H, s)	8.965
I-53	492.52	(DMSO-d ₆): 1.99 (3H, s), 2.33 (2H, m), 3.89 (4H, m), 5.39 (1H, s), 5.60 (1H, br s), 7.58 (3H, m), 7.69 (1H, d), 7.91 (3H, m), 8.00 (1H, d), 9.24 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.77 (1H, s)	9.598
I-54	492.52	(DMSO-d ₆): 1.99 (3H, s), 2.33 (2H, m), 3.90 (4H, m), 5.39 (1H, s), 5.60 (1H, br s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.92 (2H, d), 7.99 (2H, d), 9.38 (1H, s), 10.54 (1H, s)	9.540
I-55	544.59	(DMSO-d ₆): 2.03 (3H, s), 2.34 (2H, m), 3.89 (4H, m), 5.37 (1H, s), 5.56 (1H, br s), 7.57 (3H, m), 7.82 (2H, s), 7.99 (2H, m), 9.42 (1H, s), 10.90 (1H, s), 11.90 (1H, s)	9.636
I-56	526.61;	(DMSO-d ₆) 2.05 (3H, s), 2.33 (2H, m), 3.96 (4H, m), 5.48 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.58 (2H, d), 7.62-7.92 (6H, m), 9.54 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).	9.16

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-57	506.58	(DMSO-d ₆) 2.00 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.81-3.91 (6H, m), 5.37 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.28-7.38 (2H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.71 (2H, d), 9.20 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 11.66 (1H, s).	9.20
I-58	506.54	(DMSO-d ₆) 1.90 (3H, s), 2.30 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.95 (4H, m), 5.37 (1H, s), 5.55 (1H, brs), 7.28-7.58 (6H, m), 7.75 (2H, d), 9.45 (1H, brs), 10.50 (1H, s).	9.41
I-59	527.00;	(DMSO-d ₆) 2.04 (3 H, s), 2.34-2.27 (2 H, m), 3.92-3.89 (4 H, m), 5.45 (1 H, s), 5.59 (1 H, br s), 7.59 (2 H, d), 7.80 (2 H, d), 7.94 (1 H, d), 9.0 (2 H, m), 9.37 (1 H, br s), 11.01 (1 H, s).	8.837;
I-60	510.50	DMSO 2.05 (3H,s), 3.9-4.01 (2H,m), 4.17-4.26 (2H,m), 5.38-5.42 (2H,m), 5.52-5.54 (0.5H,m), 7.45-7.61 (6H,m), 7.86 (2H,d), 9.34 (1H,brs), 10.76 (1H,s), 11.70 (1H,brs)	8.99
I-61	-	(DMSO-d ₆): 2.02 (3H, s), 2.33 (2H, m), 3.90 (4H, m), 5.36 (1H, s), 5.55 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.58 (2H, d), 7.62 (1H, m), 7.78 (3H, m), 9.35 (1H, s), 10.67 (1H, s), 11.83 (1H, s)	9.451
I-62	520.52	(DMSO-d ₆): 2.16 (5H, m), 3.24 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.18 (1H, s), 5.62 (1H, br s), 6.94 (1H, br s), 7.54 (6H, m), 7.87 (2H, d), 10.25 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.92 (1H, s)	9.232
I-63	473.00	(DMSO-d ₆) 2.05 (3 H, s), 2.36-2.27 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.91 (4 H, t), 5.42 (1 H, s), 5.58 (1 H, br s), 7.52-7.49 (1 H, m), 7.58 (2 H, d), 7.85 (2 H, d), 8.01 (1 H, d), 8.66-8.64 (1 H, m), 9.41 (1 H, s), 10.76 (1 H, s).	8.274

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-64	506.55	(DMSO-d ₆): 107 (3H, t), 2.29 (2H, m), 2.42 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.88 (4H, m), 4.11 (1H, m), 5.47 (1H, s), 5.66 (1H, br s), 7.56 (6H, m), 7.81 (2H, d), 9.23 (1H, s), 10.71 (1H, s), 11.74 (1H, s)	9.232
I-65	518.64	(DMSO-d ₆): 0.54 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.71 (1H, m), 2.31 (2H, m), 3.17 (3H, d), 3.87 (4H, m), 4.12 (1H, m), 5.49 (1H, s), 5.72 (1H, br s), 7.54 (6H, m), 7.83 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.70 (1H, s), 11.74 (1H, s)	9.316
I-66	564.70	DMSO 1.16 (9H, s), 2.06 (3H, s), 3.59-3.64 (2H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 5.39 (1H, s), 5.55-5.68 (1H, vbrs), 7.45-7.62 (6H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 9.26 (1H, brs), 10.74 (1H, brs), 11.68 (1H, brs)	9.71
I-67	482.60	DMSO 1.09 (3H, t), 1.14 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.34 (2H, q), 3.51-3.62 (2H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 5.34 (1H, brs), 5.55 (1H, vbrs), 7.47 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.22 (1H, brs), 10.09 (1H, s), 11.67 (1H, brs)	9.11
I-68	495.00	(CD ₃ OD): 1.20-1.25 (3H, t), 2.15-2.20 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, qd), 3.05-3.15 (4H, m), 3.80-3.90 (4H, br s), 4.00-4.05 (1H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 5.45 (1H, s), 5.75 (1H, s), 7.60-7.64 (2H, d), 7.66-7.70 (2H, d)	7.656
I-69	534.00	(400 MHz, DMSO) 1.17 (9H, s), 2.23-2.36 (2H, m), 3.80-3.93 (4H, m), 5.66 (1H, s), 6.00 (1H, brs), 7.40-7.65 (6H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 9.22 (1H, brs), 10.67 (1H, s), 11.89 (1H, brs)	9.69

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-70	465.00	(CD ₃ OD): 1.20-1.25 (3H, t), 2.15-2.20 (3H, s), 2.45-2.65 (4H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.15-4.30 (4H, br s), 4.35-4.45 (3H, m), 5.45 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.60-7.70 (4H, m)	7.975
I-71	440.37	(DMSO-d ₆) 1.05-1.15 (3H, t, CH ₃), 1.4 (3H, s, CH ₃), 2.0 (3H, s, CH ₃), 2.3-2.4 (2H, q, CH ₂), 3.7-3.9 (4H, m, alk), 5.45 (H, s, ar), 5.6 (H, s, ar), 7.5-7.55 (2H, d, ar), 7.7-7.75 (2H, d, ar), 9.85 (H, brs, NH) e 10.2 (H, s, NH).	7.165
I-72	453.48	CD ₃ OD: 1.23 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.39 (2H, m), 3.46 (4H, q), 4.01 (4H, br s), 5.42 (1H, s), 5.52 (1H, s), 7.56 (4H, m)	8.642
I-73	439.47	(DMSO-d ₆) 0.83 (3H, t), 1.49 (2H, m), 2.31 (2H, m), 3.14 (2H, q), 4.04 (4H, s), 5.55 (4H, s), 6.65 (2H, d), 7.18 (2H, d), 8.27 (1H, t), 10.04 (1H, s)	9.513
I-74	487.51	(DMSO-d ₆) : 2.28 (3H, s), 2.33 (2H, m), 3.92 (4H, m), 4.36 (2H, d), 5.56 (4H, s), 6.65 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.25 (5H, m), 8.87 (1H, s), 9.95 (1H, s)	10.081
I-75	508.00	(DMSO-d ₆) 2.22-2.38 (2H, m), 3.80-3.96 (4H, m), 4.28-4.39 (2H, m), 5.10-5.22 (1H, m), 5.55-5.80 (2H, m), 7.41-7.67 (6H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 9.23 91H, s), 10.71 (1H, s), 11.94 (1H, brs).	8.33
I-76	466.41	NMR (DMSO-d ₆) 0.5-0.6 (2H, m, alk), 0.8-0.9 (2H, m, alk), 1.05-.15 (3H, t, CH ₃), 1.45 (3H, s, CH ₃), 1.7 (H, m, CH), 2.3-2.4 (2H, q, Ch ₂), 3.15 (H, brs, OH), 3.75-3.9 (4H, m, alk), 5.5 (H, s, ar), 5.7 (H, brs, ar), 7.5- 7.6 (2H, d, ar), 7.7-7.8 (2H, d, ar), 9.8 (H, brs, NH) e 10.2 (H, s, NH)	7.58

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-77	476.00	(CD ₃ OD): 1.20-1.25 (3H, t), 1.30-1.35 (6H, s), 2.00-2.05 (3H, s), 2.1 (2H, s), 2.35-2.40 (2H, qd), 3.60-3.75 (6H, br s), 5.35-5.45 (1H, s), 6.50-6.60 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d), 7.75-7.80 (2H, d).	8.487
I-78	521.00	(CD ₃ OD): 0.65-0.70 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.20-1.25 (3H, t), 1.70-1.75 (1H, s), 2.45-2.50 (2H, qd), 2.95-3.05 (4H, m), 3.80-3.95 (5H, m), 4.10-4.2 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 5.45-5.55 (2H, m), 7.60-7.70 (4H, d*d).	7.754
I-79	449.40	(DMSO-d ₆) 1.05 (3H, t), 1.65 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.37 (2H, q), 3.88 (2H, d), 4.18 (2H, d), 5.37 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.50 (1H, brs), 10.11 (1H, brs).	7.93
I-80	495.54	(DMSO-d ₆) 1.11 (3H, t), 1.35 (9H, s), 1.80 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 3.88 (2H, d), 4.08 (2H, d), 5.36 (1H, brs), 5.67 (1H, brs), 7.45 (2H, d), 7.73 (2H, d), 9.00 (2H, brs), 9.40 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).	8.27
I-81	482.00	(DMSO-d ₆) 0.90 (9H, s), 1.10 (3H, t), 1.99 (3H, s), 2.33 2H, q), 3.57 (2H, d), 3.98 (2H, d), 5.36 (1H, brs), 5.61 (1H, brs), 7.49 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.38 (1H, s), 10.10 (1H, s)	8.386
I-82	522.00	(DMSO-d ₆) 2.25-2.38 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.86-3.96 (4H, m), 5.55-5.80 (2H, m), 7.40-7.66 (6H, m), 7.82 (2H, d), 9.33 (1H, s), 10.75 (1H, s), 12.11 (1H, brs).	8.67

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-83	568.50	(DMSO-d ₆) 2.07 (3H, s), 2.31 (2H, quintet), 3.92 (4H, t), 5.42 (1H, s), 5.57 (1H, bs), 7.43-7.48 (1H, m), 7.51-7.58 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.75-7.80 (3H, m), 7.82-7.90 (3H, m), 9.40 (1H, bs), 10.80 (1H, s).	9.69
I-84	496.00	(DMSO-d ₆) 0.98 (9H, s), 1.10 (3H, t), 1.66 (2H, brs), 1.98 (3H, brs), 2.34 (2H, q), 3.69 (2H, d), 3.83 (2H, d), 5.35 (1H, brs), 5.70 (1H, s), 5.75 (1H, vbrs), 7.46 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.18 (1H, brs), 10.08 (1H, s), 11.68 (1H, brs).	8.93
I-85	466.00	(DMSO-d ₆) 0.29-0.33 (2H, m), 0.40-0.49 (2H, m), 1.10 (3H, t), 1.18 -1.21 (1H, m), 1.99 (3H, brs), 2.34 (2H, q), 3.63 (2H, d), 3.68 (2H, d), 5.36 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.21 (1H, brs), 10.08 (1H, s), 11.67 (1H, brs).	7.63;
I-86	502.50	(DMSO-d ₆) 1.12 (3H, t), 2.04 (3H, s), 2.42 (2H, q), 4.03-4.2 (4H, m), 5.45 (1H, brs), 5.7 (1H, brs), 6.45 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.62-7.72 (4H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 9.35 (1H, brs), 10.15 (1H, s), 11.7 (1H, s)	8.39
I-87	584.50	(DMSO-d ₆) 2.04 (3H, s), 2.25-2.34 (2H, m), 3.90 (4H, t), 5.39 (1H, s), 5.55 (1H, vbs), 7.05 (1H, dd), 7.14 (2H, dd), 7.18 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.47-7.52 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.83 (2H, d), 9.34 (1H, bs), 10.71 (1H, s).	9.63

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-88	509.52	(DMSO-d ₆) 1.12 (3H, t), 1.65 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.38 (2H, q), 3.17 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.60 (4H, m), 4.05 (2H, m), 4.20 (2H, brd), 5.35 (1H, s), 5.63 (1H, brs), 7.48 (2H, d), 7.72 (2H, d), 9.48 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.50 (1H, brs).	7.81
I-89	493.50	(DMSO-d ₆) 1.08 (3H, t), 1.63 (3H, s), 1.80-2.13 (7H, m), 2.37 (2H, q), 3.21 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.90 (2H, d), 4.15 (2H, d), 5.32 (1H, s), 5.61 (1H, brs), 7.48 (2H, d), 7.75 (2H, d), 9.45 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.57 (1H, s).	8.14
I-90	496.00	(DMSO-d ₆) 0.89 (9H, s), 1.10 (3H, t), 1.99 (3H, s), 2.34 (2H, q), 3.37 (3H, s), 3.82 (2H, d), 4.00 (2H, d), 5.35 (1H, s), 5.67 (1H, brs), 7.49 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.43 (1H, s), 10.11 (1H, s)	9.282
I-91	542.00	(DMSO-d ₆) 2.22-2.36 (2H, m), 3.81-3.95 (4H, m), 4.31 (2H, d), 5.2 (1H, brs), 5.50-5.90 (2H, m), 7.48-7.65 (4H, m), 7.72-7.85 (3H, m), 9.25 (1H, brs), 10.80 (1H, s), 11.95 (1H, brs).	8.74
I-92	480.00	(DMSO-d ₆) 1.08 (3H, m), 1.20 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.34 (2H, q), 3.78 (2H, d), 4.14 - 4.15 (4H, m), 5.35 (1H, s), 5.61 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.24 (1H, s), 10.07 (1H, s), 11.43 (1H, s)	8.307
I-93	516.46	(DMSO-d ₆) 1.10 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.34-2.43 (5H, m), 4.05 (2H, m), 4.38 (2H, m), 5.35 (1H, br s), 6.15 (1H, s), 7.18 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.70 (2H, m), 9.21 (1H, br s), 10.07 (1H, s)	8.540

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-94	494.41	(DMSO-d ₆) 1.10 (3 H, t), 2.02 (3 H, s), 2.35 (2 H, q), 3.14 (1 H, br s), 3.90 (2 H, d), 4.14 (2 H, d), 5.43 (1 H, s), 5.68 (1 H, br s), 7.49 (2 H, d), 7.72 (2 H, d), 9.54 (1 H, br s), 10.09 (1 H, s).	8.162
I-95	482.46	(DMSO-d ₆) 1.11 (9H, m), 1.51 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.40 (2H, q), 3.71-3.90 (5H, m), 5.45 (1H, s), 5.62 (1H, brs), 7.51 (2H, d), 7.78 (2H, d), 9.89 (1H, brs), 10.20 (1H, s).	9.03
I-96	496.51	(DMSO-d ₆) 1.11 (3H, t), 1.25 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.38 (2H, q), 3.72-3.87 (4H, m), 5.42 (1H, s), 5.65 (1H, brs), 7.51 (2H, d), 7.74 (2H, d), 9.68 (1H, brs), 10.12 (1H, s).	9.42
I-97	494.50	(DMSO-d ₆) 1.15 (3H, t), 1.3-1.4 (2H, m), 1.5-1.8 (6H, m), 2.02 (3H, s), 2.17-2.23 (1H, m), 2.42 (2H, q), 3.68 (2H, d), 3.82 (2H, d), 5.5 (1H, s), 5.65 (1H, s), 5.72 (1H, brs), 7.52 (2H, d), 7.78 (2H, d), 9.22 (1H, brs), 10.12 (1H, s), 11.7 (1H, brs)	8.9
I-98	454.00	(DMSO-d ₆) 0.89 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.65 (2H, brq), 1.99 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.64 (2H, d), 3.75 (2H, d), 5.38 (1H, brs), 5.51 (1H, s), 5.62 (1H, vbrs), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.16 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 11.65 (1H, brs).	7.87
I-99	468.00	(DMSO-d ₆) 0.87 (6H, d), 1.10 (3H, t), 1.81 (1H, sep), 1.99 (3H, brs), 2.34 (2H, q), 3.61 (2H, d), 3.81 (2H, d), 5.37 (1H, brs), 5.47 (1H, brs), 5.63 (1H, vbrs), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.17 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 11.65 (1H, brs).	8.35

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-100	482.49	(DMSO-d ₆) 0.90-0.83 (6 H, m), 1.12-1.08 (4 H, m), 1.54-1.46 (2 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.35 (2 H, q), 3.14 (1 H, br m), 3.68 (2 H, t), 3.88 (2 H, t), 5.40 (1 H, s), 5.61 (1 H, br s), 7.50 (2 H, d), 7.72 (2 H, d), 9.63 (1 H, br s), 10.14 (1 H, s).	8.830
I-101	508.00	(DMSO-d ₆) 1.05-1.30 (8H, m), 1.45 (1H, brt), 1.61-1.71 (3H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.99 (3H, brs), 2.34 (2H, q), 3.59 (2H, d), 3.83 (2H, d), 5.37 (1H, brs), 5.44 (1H, s), 5.65 (1H, vbrs), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.16 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 11.65 (1H, brs).	9.34
I-102	492.84	(DMSO-d ₆) 0.32 (2H, d), 0.41 (2H, d), 0.53 (2H, d), 0.82 (2H, d), 1.08 (3H, t), 1.20 (1H, m), 1.70 (1H, m), 2.34 (2H, q), 3.65 (4H, q), 5.34 (1H, s), 5.68 (1H, br s), 7.52 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.33 (1H, s), 10.04 (1H, s)	8.402
I-103	478.78	(DMSO-d ₆) 0.34 (2H, d), 0.40 (2H, d), 0.81 (4H, d), 1.19 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.66 (4H, q), 5.40 (1H, s), 5.61 (1H, br s), 7.48 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.37 (1H, s), 10.39 (1H, s)	8.229
I-104	506.00	(DMSO-d ₆) 0.30 - 0.35 (2H, m), 0.39 - 0.44 (2H, m), 1.16 - 1.21 (1H, m), 1.56 - 1.75 (6H, m), 1.83 - 1.90 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.76 - 2.82 (1H, m), 3.65 (4H, dd), 5.35 (1H, s), 5.58 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.72 (2H, d), 9.19 (1H, s), 10.06 (1H, s), 11.65 (1H, s).	8.938

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-105	504.83	(DMSO-d ₆) 0.32 (2H, d), 0.42 (2H, d), 0.55 (2H, m), 0.82 (6H, m), 1.19 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.80 (1H, m), 3.65 (4H, q), 5.43 (1H, s), 5.65 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.68 (1H, s), 10.42 (1H, s)	8.544
I-106	479.78	(DMSO-d ₆) 0.32 (2H, d), 0.40 (2H, d), 0.49 (2H, d), 0.81 (2H, d), 1.19 (1H, m), 1.74 (1H, m), 3.63 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.44 (1H, s), 5.81 (1H, br s), 7.75 (2H, d), 8.00 (2H, d), 9.29 (1H, s)	9.321
I-107	520.00	(DMSO-d ₆) 0.44 - 0.47 (2H, m), 0.57 - 0.61 (1H, m), 0.82 - 0.89 (4H, m), 1.54 - 1.60 (1H, m), 1.79 - 1.85 (1H, m), 2.02 - 2.05 (3H, m), 2.06 - 2.07 (3H, m), 3.76 - 3.80 (2H, m), 3.85 - 3.90 (2H, m), 5.38 (1H, s), 5.64 (1H, brs), 7.47 - 7.51 (2H, m), 7.70 - 7.74 (2H, m), 9.28 (1H, s), 10.39 - 10.41 (1H, m), 11.69 (1H, s)	9.198
I-108	354.68	(DMSO-d ₆) 2.1 (3H, s, Ch ₃), 2.3-2.4 (2H, m, alk), 3.9-4.0 (4H, m, alk), 5.65-5.7 (3H, m, NH ₂ , ar), 6.65-6.75 (2H, m, ar), 7.2-7.3 (2H, m, ar) e 9.6 (1H, brs, NH)	7.81
I-109	496.90	(DMSO-d ₆) 1.33-1.36 (2H, m), 1.48-1.52 (2H, m), 1.82-1.86 (4H, m), 1.18-1.23 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.10-2.15 (1H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 5.5 (1H, brs), 5.67 (1H, s), 5.8 (1H, brs), 7.42 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.11-8.17 (1H, m), 9.27 (1H, s), 10.15 (1H, s), 11.9 (1H, brs)	8.6

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-110	496.90	(DMSO-d ₆) 0.33-0.36 (2H,m), 0.42-0.48 (2H,m), 0.82-0.86 (4H,m), 1.21-1.24 (2H,m), 1.85- 1.89 (1H,m), 2.08 (3H,s), 2.10- 2.15 (1H,m), 3.66-3.75 (4H,m), 5.42 (1H,brs), 5.67 (1H, s), 5.8 (1H,brs), 7.42 (1H,d), 7.52-7.58 (1H,m), 7.75 (1H,d), 9.27 (1H,s), 10.65 (1H,s), 11.9 (1H,brs)	8.52
I-111	534.00	(DMSO-d ₆) 0.32 - 0.36 (2H, m), 0.54 - 0.57 (2H, m), 0.80 - 0.86 (4H, m), 0.88 - 0.91 (3H, t), 1.15 - 1.24 (1H, m), 1.32 - 1.40 (2H, m), 1.46 - 1.53 (2H, m), 1.80 - 1.84 (1H, m), 1.99 (3H, s), 3.47 (2H, t), 3.51 (2H, d), 3.64 (2H, d), 5.37 (1H, s), 5.59 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.21 (1H, s), 10.37 (1H, s), 11.66 (1H, s)	10.237
I-112	458.70	(DMSO-d ₆) 1.12 (3H,s), 2.02- 2.15 (5H,m), 2.3-2.4 (2H,m), 2.8-2.9 (1H,m), 3.85-3.92 (4H,m), 5.42 (1H,s), 5.65 (1H,brs), 7.55 (2H,d), 7.75 (2H,d), 9.2 (1H,brs), 10.7 (1H,s), 11.7 (1H,brs)	8.34
I-113	514.80	(DMSO-d ₆) 0.35-0.41 (2H,m), 0.45-0.51 (2H,m), 1.2-1.28 (2H,s), 2.1-2.15 (5H,m), 2.8-2.9 (1H,m), 3.68-3.75 (4H,m), 5.45 (1H,s), 5.65 (1H,brs), 7.58 (2H,d), 7.78 (2H,d), 9.23 (1H,brs), 10.7 (1H,s), 11.7 (1H,brs)	8.18
I-114	438.00	(CD ₃ OD): 1.30 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 3.95-4.02 (4H, m), 5.35-5.40 (1H, br s), 5.47 (1H, s), 7.55-7.60 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, d).	9.119
I-115	556.00	(DMSO-d ₆) 1.41 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.73 (4H, q), 5.47 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.68 - 7.89 (6H, m), 9.20 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.67 (1H, s)	8.761

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-116	488.24	(DMSO-d ₆) 2.0 (3H, s, Me), 2.27-2.32 (2H, m, alk), 3.85-3.90 (6H, m, alk e Me), 5.41 (H, s, ar), 5.65 (H, brs, ar), 7.18 (1H, m, ar), 7.45-7.56 (5H, m, ar), 7.90-7.91 (2H, d, ar), 9.17 (H, s, NH), 10.40 (H, s, NH) e 11.65 (H, s, NH).	9.24
I-117	488.24	(DMSO-d ₆) 1.99 (3H, s, Me), 2.28-2.31 (2H, m, alk), 3.85-3.90 (6H, m, alk e Me), 5.41 (H, s, ar), 5.65 (H, brs, ar), 7.08-7.10 (2H, d, ar), 7.52-7.54 (2H, d, ar), 7.89-7.92 (2H, d, ar), 7.96-7.98 (2H, d, ar), 9.17 (H, s, NH), 10.27 (H, s, NH) e 11.65 (H, s, NH).	9.126
I-118	492.27	(DMSO-d ₆) 0.34 (2H, m), 0.55 (2H, m), 0.81 (4H, d), 1.14 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.99 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.79 (4H, m), 5.37 (1H, s), 5.71 (1H, br s), 7.49 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.34 (1H, s), 10.39 (1H, s)	9.106
I-119	563.00	(DMSO-d ₆) 0.46-0.48 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m), 0.81 (4H, d), 1.55-1.60 (1H, m), 1.77-1.82 (1H, m), 1.99 (3H, brs), 2.25 (6H, s), 3.19 (2H, s), 3.79 (2H, d), 3.86 (2H, d), 5.37 (1H, brs), 6.52 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.27 (1H, brs), 10.38 (1H, s), 11.67 (1H, brs).	9.15
I-120	508.21	(DMSO-d ₆) 2.04 (3H, s, CH ₃), 2.28-2.32 (2H, m, alk), 3.17 (3H, s, CH ₃), 3.87-3.91 (4H, t, alk), 4.08 (H, m, alk), 5.4 (H, brs, ar), 5.6 (H, brs, ar), 7.19-7.49 (H, t, CHF ₂), 7.55-7.57 (2H, d, ar), 7.70-7.80 (4H, m, ar), 7.84-7.86 (2H, d, ar), 9.2 (H, s, NH), 10.75 (H, s, NH) e 11.65 (H, brs, NH)	9.214

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-121	478.00	(DMSO-d ₆) 1.9-5-2.00 (3H, s), 2.20-2.30 (3H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.50-2.60 (3H, m), 5.35-5.40 (1H, s), 5.50-5.65 (1H, br s), 7.40-7.45 (2H, d), 7.60-7.65 (2H, d), 9.10-9.15 (1H, s), 10.25-10.30 (1H, s).	8.883
I-122	565.00	(DMSO-d ₆) 1.64 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.87 (2H, d), 4.20 (2H, d), 5.46 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.72 - 7.85 (4H, m), 7.88 (1H, d), 9.36 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.72 (1H, s)	9.086
I-123	478.00	(DMSO-d ₆) 0.80 - 0.82 (4H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.08 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.80 (2H, d), 3.89 (2H, d), 5.38 (1H, s), 5.61 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.37 (1H, s), 11.66 (1H, brs)	8.441
I-124	501.34	(DMSO-d ₆) 2.02 (3H, s, alk), 2.29-2.33 (2H, m, alk), 2.83 (6H, s, (CH ₃) ₂ N), 3.89-3.92 (4H, m, alk), 5.5 (H, s, ar), 5.6 (H, brs, ar), 7.16 (H, t, ar), 7.31-7.33 (H, m, ar), 7.5 (H, t, ar), 7.55-7.57 (2H, d, ar), 7.70-7.72 (H, d, ar), 7.84-7.86 (2H, d, ar), 9.3 (H, s, NH) e 11.5 (H, s, NH)	9.589
I-125	480.31	(DMSO-d ₆) 0.31 (2H, d), 0.40 (2H, d), 1.16 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.96 (3H, d), 3.35 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.68 (4H, m), 5.66 (1H, br s), 5.82 (1H, br s), 7.50 (2H, s), 7.66 (2H, d), 9.35 (1H, s), 11.93 (1H, br s)	8.305
I-126	556.30	(DMSO-d ₆) 2.07 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.7-3.73 (2H, m), 4.1-4.14 (2H, m), 4.3-4.34 (1H, m), 5.5 (1H, brs), 5.7 (1H, vbrs), 7.62 (2H, d), 7.68-7.92 (6H, m), 9.28 (1H, brs), 10.8 (1H, s), 11.7 (1H, brs)	8.96

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-127	492.00	(MeOD): 1.25-1.30 (3H, s), 2.05-2.10 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 5.35-5.40 (1H, s), 5.45- 5.50 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d), 7.65-7.70 (2H, d).	8.985
I-128	480.00	(MeOD): 0.40-0.45 (2H, m), 0.57-0.62 (2H, m), 0.80-0.85 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.80-1.85 (1H, m), 2.05-2.10 (1H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 5.40-5.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, d), 7.65-7.70 (2H, d).	9.148
I-129	664.00	(DMSO-d ₆) 1.20 (3H, t), 1.67 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.85 (2H, d), 3.95 (2H, q), 4.08 (2H, d), 5.47 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.55 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.72 - 7.76 (1H, m), 7.79 - 7.84 (3H, m), 7.87 (1H, d), 9.30 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.81 (1H, brs)	7.826
I-130	500.21	(DMSO-d ₆) 2.00 (3H, s), 3.56 (2H, q), 4.44 (4H, m), 5.36 (1H, s), 5.80 (1H, br s), 7.51 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.45 (1H, s), 10.51 (1H, s)	8.989
I-131	445.00	(DMSO-d ₆) 0.30 - 0.35 (2H, m), 0.37 - 0.43 (2H, m), 1.15 - 1.22 (1H, m), 1.59 (3H, brs), 3.66 (4H, q), 5.21 (1H, s), 5.58 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 7.55 - 7.65 (3H, m), 7.96 - 8.00 (3H, m), 8.21 (1H, s), 9.19 (1H, s), 11.58 (1H, brs)	
I-132	540.20	(DMSO-d ₆) 2.05-2.11 (3H,m), 4.0-4.13 (4H,m), 4.32-4.37 (2H,m), 5.5 (1H,brs), 6.5 (1H,brs), 7.62 (2H,d), 7.67-7.8 (2H,m), 7.8-7.95 (4H,m), 10.15- 10.3 (2H,m), 10.8 (1H,brs), 11.7 (1H,brs)	8.5

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-133	478.00	(DMSO-d ₆) 0.30 - 0.34 (1H, m), 0.39 - 0.44 (2H, m), 1.15 - 1.21 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.09 (2H, q), 3.66 (4H, q), 3.88 (2H, t), 5.42 (1H, s), 5.58 (1H, s) 5.60 (1H, brs), 7.55 (2H, d), 7.78 (2H, d), 9.18 (1H, s), 11.68 (1H, s). 2 hidrogênios mascarados pelo solvente	8.063
I-134	510.16	(DMSO-d ₆) 2.08 (3 H, s), 2.36-2.29 (2 H, m), 3.93 (4 H, t), 5.61 (1H, s), 5.81 (1 H, br s), 7.12 (2 H, d), 7.88-7.65 (6 H, m), 9.16 (1 H, br s), 10.59 (1 H, s), 11.73 (1 H, br s).	8.476
I-135	522.00	(MeOD): 0.40-0.45 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 2.05 (2H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85-3.40 (4H, m), 5.40-5.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, d), 7.65-7.70 (2H, d).	9.235;
I-136	520.00	(MeOD): 0.30-0.40 (2H, m), 0.45-0.50 (2H, m), 1.00-1.05 (3H, t), 1.15-1.20 (1H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.05-2.10 (3H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 5.45-5.50 (1H, m), 5.60-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, d), 7.30-7.40 (2H, d).	9.454
I-137	515.33	(DMSO-d ₆) 2.00 (3H, s), 2.31 (2H, m), 2.78 (6H, s), 3.89 (4H, m), 4.39 (2H, d), 5.41 (1H, s), 5.60 (1H, br s), 7.58 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.90 (2H, d), 8.06 (2H, d), 9.31 (1H, s), 9.84 (1H, s), 10.54 (1H, s)	8.505
I-138	515.33	(DMSO-d ₆) 2.00 (3H, s), 2.31 (2H, m), 2.77 (6H, s), 3.88 (4H, m), 4.40 (2H, d), 5.41 (1H, s), 5.58 (1H, br s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, m), 7.89 (2H, d), 8.12 (2H, d), 9.28 (1H, s), 9.71 (1H, s), 10.54 (1H, s)	8.510

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	R _t (min)
I-139	527.36	(DMSO-d ₆) 1.99 (3H, s), 2.33 (4H, m), 3.88 (4H, m), 4.02 (4H, m), 4.45 (2H, d), 5.40 (1H, s), 5.77 (1H, br s), 7.56 (2H, d), 7.63 (2H, m), 7.92 (2H, d), 8.03 (2H, d), 9.30 (1H, s), 10.21 (1H, s), 10.57 (1H, s)	8.154
I-140	527.36	(DMSO-d ₆) 2.00 (3H, s), 2.33 (4H, m), 4.00 (4H, m), 4.12 (4H, m), 4.47 (2H, d), 5.48 (1H, s), 5.69 (1H, br s), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, m), 7.89 (2H, d), 8.03 (2H, d), 9.27 (1H, s), 10.02 (1H, s), 10.53 (1H, s)	8.167
I-141	480.00	(DMSO-d ₆) 1.35 (3H, t), 1.74-1.81 (2H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 2.02 (3H, brs), 3.66-3.71 (1H, m), 3.93 (1H, t), 4.01-4.09 (4H, m), 5.34 (1H, brs), 5.60 (1H, vbrs), 6.99 (2H, d), 7.46 (2H, d), 9.24 (1H, brs), 11.68 (1H, brs).	9.00
I-142	490.00	(DMSO-d ₆) 1.28-1.33 (2H, m), 1.40-1.45 (2H, m), 1.85-1.95 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.80-3.85 (4H, m), 5.25-5.30 (1H, s), 5.50-5.70 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, d), 7.70-7.55 (2H, d), 9.15-9.20 (1H, s), 9.95-10.00 (1H, s), 11.6-11.7 (1H, s).	9.058
I-143	548.00	(MeOD): 0.35-0.40 (2H, m), 0.55-0.60 (2H, m), 1.25-1.35 (6H, m), 2.0 (3H, m), 3.80-3.90 (4H, m), 5.35-5.40 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, d), 7.60-7.65 (2H, d).;	9.715;
I-144	506.00	(DMSO-d ₆) 0.43 - 0.47 (2H, m), 0.61 - 0.64 (2H, m), 1.40 - 1.46 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.50 (2H, q), 3.85 - 3.98 (4H, m), 5.54 (1H, s), 7.11 (2H, d), 7.60 (2H, d), 9.32 (1H, brs), 10.37 (1H, s), 11.74 (1H, brs)	8.727

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-145	473.38	(DMSO-d ₆) 1.99 (3 H, s), 2.33-2.27 (2 H, m), 3.88 (4 H, t), 5.39 (1 H, br s), 5.66 (1 H, br s), 7.45 (1 H, d), 7.56 (2 H, d), 7.90 (2 H, d), 8.20 (1 H, dd), 9.00 (1 H, d), 9.21 (1 H, br s), 10.55 (1 H, s), 11.68 (1 H, br s).	8.434
I-146	527.29	(DMSO-d ₆) 2.04 (3 H, s), 2.33-2.26 (2 H, m), 3.88 (4 H, t), 5.45 (1 H, s), 5.66 (1 H, br s), 7.58 (2 H, d), 7.77 (2 H, d), 9.06 (1 H, d), 9.13 (1 H, s), 9.23 (1 H, br s), 10.98 (1 H, s), 11.70 (1 H, br s).	8.794
I-147	468.40	CD ₃ OD: 0.80 (2H, m), 1.10 (2H, d), 1.65 (3H, t), 1.90 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.88 (2H, q), 4.40 (4H, m), 5.94 (2H, m), 7.49 (2H, d), 8.10 (2H, d).	9.035
I-148	508.34	(DMSO-d ₆) 0.43 (2H, d), 0.62 (2H, d), 1.39 (1H, m), 3.55 (2H, q), 3.88 (4H, m), 5.66 (1H, s), 5.79 (1H, br s), 7.29 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.45 (1H, s), 10.49 (1H, s)	9.272
I-149	508.64	(DMSO-d ₆) 2.00 (3 H, s), 2.33-2.25 (2 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.87 (4 H, t), 5.25 (1 H, s), 5.63 (1 H, br s), 7.58 (2 H, d), 7.76 (2 H, d), 7.88 (2 H, d), 9.22 (1 H, br s), 10.71 (1 H, s), 11.69 (1 H, br s).	9.277
I-150	432.00	(DMSO-d ₆): 2.00-2.05 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.00-3.05 (3H, s), 3.80-3.85 (4H, m), 5.40-5.45 (1H, s), 5.50-5.70 (1H, s), 7.20-7.25 (2H, d), 7.50-7.55 (2H, d), 9.15-9.20 (1H, s), 10.00-10.05 (1H, s), 11.65-11.70 (1H, s).	7.947

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-151	490.00	(MeOD): 0.45-0.50 (1H, d), 0.60-0.70 (2H, d), 1.30-1.40 (1H, m), 2.05-2.20 (3H, s), 3.00-3.10 (3H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 5.50-5.60 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, d), 7.50-7.55 (2H, d).	8.849
I-152	497.00	(DMSO-d ₆): 0.41-0.45 (2H, m), 0.58-0.63 (2H, m), 1.39-1.41 (1H, m), 2.01-2.08 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.79-3.93 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.40-5.45 (1H, s), 5.50-5.70 (1H, s), 7.57-7.64 (2H, d), 7.69-7.71 (2H, d), 9.39 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.79 (1H, s).	9.112
I-153	460.00	(DMSO-d ₆) 0.35 - 0.38 (2H, m), 0.43 - 0.49 (2H, m), 1.21 - 1.30 (1H, m), 1.66 (3H, brs), 2.74 (3H, s), 3.71 (4H, q), 5.20 (1H, brs), 5.76 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.36 (1H, d), 9.29 (1H, s), 11.69 (1H, s)	8.487
I-154	462.00	(DMSO-d ₆) 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.59 - 0.63 (2H, m), 1.36 - 1.38 (1H, m), 1.60 (3H, brs), 2.69 (3H, s), 3.80 - 3.94 (4H, m), 5.10 (1H, brs), 5.76 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.30 (1H, d), 9.33 (1H, s), 11.62 (1H, s)	9.530
I-155	517.00	(DMSO-d ₆) 0.30 - 0.33 (2H, m), 0.39 - 0.43 (2H, m), 1.16 - 1.24 (1H, m), 1.70 (3H, brs), 3.66 (4H, q), 4.02 (3H, s), 5.12 (1H, brs), 5.65 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 8.14 (1H, s), 9.23 (1H, s), 11.64 (1H, s),	9.475

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-156	519.00	(DMSO-d ₆) 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.60 - 0.62 (2H, m), 1.37 - 1.44 (1H, m), 1.68 (3H, brs), 3.81 - 4.00 (4H, m), 4.04 (3H, s), 5.10 (1H, brs), 5.61 (1H, brs), 7.56 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 8.15 (1H, s), 9.35 (1H, s), 11.65 (1H, s),	9.596
I-157	536.36	(DMSO-d ₆) 0.42-0.46 (2H, m, alk), 0.60-0.63 (2H, m, alk), 1.4 (1H, m, alk), 1.98 (3H, s, CH ₃), 2.59-2.68 (4H, m, alk), 3.80-3.93 (4H, m, alk), 5.36 (H, brs, ar), 5.75 (H, brs, ar), 7.50-7.52 (2H, d, ar), 7.69-7.71 (2H, d, ar), 9.37 (H, s, NH), 10.31 (H, s, NH) e 11.75 (H, brs, NH)	9.579
I-158	450.00	(MeOD): 2.00-2.20 (3H, s), 2.400-2.50 (2H, m), 3.80-3.90 (4H, m), 5.30-5.35 (1H, m), 5.50-5.70 (1H, br s), 7.55-7.60 (2H, d), 7.75-7.80 (2H, d).	9.041
I-159	459.30	DMSO 1.5-1.65 (2H,m), 1.72-1.76 (5H,m), 2.4-2.45 (4H,m), 3.74-3.78 (2H,m), 3.93-39.8 (2H,m), 5.65 (1H,brs), 5.7 (1H,brs), 7.6-7.63 (1H,m), 7.9 (1H,d), 8.05 (1H,d), 8.3 (1H,s), 8.43 (1H,d), 9.0 (1H,s), 9.28 (1H,brs), 11.7 (1H,brs)	8.34
I-160	477.30	(DMSO-d ₆) 1.5-1.65 (3H,m), 1.85-1.95 (1H,m), 2.02-2.2 (1H,m), 2.38-2.43 (1H,m), 2.6-2.72 (1H,m), 2.8-2.92 (1H,m), 3.4-3.45 (1H,m), 3.72-3.78 (2H,m), 3.93-3.96 (2H,m), 5.12-5.16 (1.5H,m), 5.32-5.34 (1H,m) 5.5 (1H,brs), 5.7 91H,brs), 7.6-7.63 (1H,m), 7.9 (1H,d), 8.05 (1H,d), 8.34 (1H,s), 8.43 (1H,d), 9.0 (1H,s), 9.28 (1H,brs), 11.7 (1H,brs)	8.24

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-161	506.00	(DMSO-d ₆) 2.04 (3H, brs), 2.30 (2H, qn), 2.41 (3H, s), 3.88 (4H, t), 5.40 (1H, brs), 5.59 (1H, vbrs), 7.36-7.40 (2H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.82 (2H, d), 9.22 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 11.68 (1H, brs).	9.31
I-162	526.00	(DMSO-d ₆) 2.03 (3H, brs), 2.30 (2H, qn), 3.88 (4H, t), 5.40 (1H, brs), 5.60 (1H, vbrs), 7.55-7.63 (4H, m), 7.78-7.82 (3H, m), 9.22 (1H, brs), 10.78 (1H, s), 11.69 (1H, brs).	9.54
I-163	526.00	(DMSO-d ₆) 2.04 (3H, brs), 2.30 (2H, qn), 3.88 (4H, t), 5.41 (1H, brs), 5.58 (1H, vbrs), 7.56 (2H, d), 7.60-7.66 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.81 (2H, d), 9.22 (1H, brs), 10.81 (1H, s), 11.68 (1H, brs).	9.51
I-164	520.00	(DMSO-d ₆) 1.22 (3H, t), 2.05 (3H, brs), 2.28 (2H, qn), 2.79 (2H, q), 3.88 (4H, t), 5.40 (1H, brs), 5.50 (1H, vbrs), 7.36-7.43 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.54 (2H, d), 7.83 (2H, d), 9.22 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 11.68 (1H, brs).	9.64
I-165	504.00	(DMSO-d ₆) 2.05 (3H, brs), 2.30 (2H, qn), 2.46 (3H, s), 3.88 (4H, t), 5.40 (1H, brs), 5.60 (1H, vbrs), 7.29 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.48-7.54 (4H, m), 8.84 (2H, d), 9.21 (1H, brs), 10.56 (1H, s), 11.68 (1H, brs).	9.01
I-166	462.00	(DMSO-d ₆) 1.98 (3H, brs), 2.29 (2H, qn), 3.87 (4H, t), 4.00 (3H, s), 5.40 (1H, brs), 5.50 (1H, vbrs), 7.11 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.96 (2H, d), 9.20 (1H, brs), 10.56 (1H, s), 11.67 (1H, brs).	8.67

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-167	463.00	(DMSO-d ₆) 1.98 (3H, brs), 2.89 (2H, qn), 2.45 (3H, s), 3.87 (4H, t), 5.41 (1H, brs), 5.60 (1H, vbrs), 7.53 (2H, d), 7.88 (2H, d), 8.57 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 10.49 (1H, s), 11.69 (1H, brs).	8.45
I-168	496.00	(DMSO-d ₆) 1.60 (3H, d), 1.97 (3H, brs), 3.55 (2H, q), 3.91-4.03 (4H, m), 5.35 (1H, brs), 5.60 (1H, vbrs), 7.54 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.32 (1H, brs), 10.53 (1H, s), 11.70 (1H, brs).	8.91
I-169	503.00	(DMSO-d ₆): 1.63 (3H, s), 1.93-1.98 (3H, s), 3.50-3.55 (2H, m), 3.85-3.87 (2H, d), 4.18-4.20 (2H, d), 5.35-5.40 (1H, s), 5.60-5.75 (1H, br s), 7.50-7.55 (2H, d), 7.67-7.69 (2H, d), 9.25-9.30 (1H, s), 10.49 (1H, s).	8.587
I-170	498.70	(DMSO-d ₆) 0.45-0.48 (2H, m), 0.6-0.63 (2H, m), 0.87-0.92 (4H, m), 1.45 (1H, brs), 1.82-1.85 (1H, m), 2.02 (3H, s), 3.8-3.95 (4H, m), 5.3 (1H, vbrs), 5.75 (1H, brs), 7.4 (1H, d), 7.52-7.55 (1H, m), 7.8 (1H, d), 9.4 (1H, brs), 10.7 (1H, brs), 11.7 (1H, brs)	9.2
I-171	494.58	(DMSO-d ₆) 0.20 (2H, m), 0.42-0.51 (4H, m), 0.59 (2H,), 1.07 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.99 (3H, m), 2.24 (2H, m), 3.81-3.94 (4H, m), 5.36 (1H, s), 5.70 (1H, br s), 7.47 (2H, m), 7.72 (2H, m), 9.27 (1H, s), 9.99 (1H, s), 11.65 (1H, br s)	9.304
I-172	478.42	(DMSO-d ₆) 0.30 (2H, m), 0.39 (2H, m), 1.12 (1H, m), 1.68 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.63 (4H, m), 5.25 (1H, brs), 5.60 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.69 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.35 (1H, m), 9.30 (1H, brs), 11.65 (1H, s).	8.50

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-173	561.37	(DMSO-d ₆) 1.92 (3H, s, CH ₃), 2.33-2.34 (4H, m, alk), 3.27 (H, m, CH), 3.59-3.61 (4H, m, alk), 3.75 (2H, m, alk), 3.92 (2H, m, alk), 4.42-4.44 (2H, m, alk), 4.64 (2H, m, alk), 5.35 (2H, brs, ar), 5.7 (H, brs, ar), 7.79 (2H, m, ar), 7.92 (H, s, ar), 9.25 (H, brs, NH) e 11.7 (H, brs, NH).	8.185
I-174	412.28	(DMSO-d ₆) 0.23-0.19 (2 H, m), 0.41-0.36 (2 H, m), 1.20-1.16 (1 H, m), 1.88 (3 H, s), 3.73-3.59 (4 H, m), 5.31 (1 H, s), 5.39 (1 H, br s), 6.49 (2 H, d), 7.01 (2 H, d), 9.25 (1 H, s)	8.733
I-175	478.00	(DMSO-d ₆) 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.59 - 0.63 (2H, m), 0.81 - 0.88 (1H, m), 1.91 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.82 - 4.07 (4H, m), 5.43 (1H, s), 5.75 (1H, brs), 7.04 (1H, s), 7.72 (2H, dd), 7.98 (2H, dd), 9.35 (1H, s)	9.964
I-176	530.00	(DMSO-d ₆) 1.29 - 1.41 (2H, m), 1.62 - 1.98 (7H, m), 3.88 (1H, brs), 4.02 - 4.10 (7H, m), 5.13 (1H, brs), 7.61 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 8.21 (1H, d), 9.35 (1H, brs), 11.68 (1H, brs)	8.863
I-177	560.40	(DMSO-d ₆) 1.69 (3 H, br s), 4.28-3.18 (13 H, sinais mascarados), 4.15 (3 H, s (sinal levemente mascarado)), 4.24 (2 H, q (sinal levemente mascarado)), 5.13 (1 H, br s), 5.67 (1 H, br s), 7.41 (1 H, dd), 7.71 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 9.38 (1 H, s).	7.853
I-178	540.00	(DMSO-d ₆) 0.46 - 0.50 (2H, m), 0.61 - 0.64 (2H, m), 1.38 - 1.45 (1H, m), 1.93 (3H, s), 3.55 (2H, q), 4.00 - 4.18 (4H, m), 5.27 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.39 (1H, s), 10.57 (1H, s),	9.643

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-179	534.31	(DMSO-d ₆) 0.4-0.5 (2H, m, CiP), 0.5-0.65 (2H, m, CiP), 1.35-1.5 (2H, m, alk), 1.9 (2H, m, CH ₃), 3.3 (3H, s, CH ₃), 3.8-4.0 (4H, m, alk), 4.4-4.5 (2H, m, alk), 4.65 (3H, s, CH ₃), 5.25 (H, brs, ar), 5.85 (H, brs, ar), 7.7 (H, d, ar), 7.8 (H, d, ar), 7.9 (H, s, ar), 9.4 (H, brs, NH) e 11.8 (H, brs, NH).	9.456
I-180	450.26	(DMSO-d ₆) 0.23-0.12 (4 H, m), 1.02-0.96 (1 H, m), 1.68 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.50 (4 H, q), 5.22 (1 H, s), 5.56 (1 H, br s), 7.04 (1 H, dd), 7.64 (1 H, d), 7.69 (1 H, d), 9.10 (1 H, br s)	7.898
I-181	523.25	(DMSO-d ₆) 0.49-0.45 (2 H, m), 0.64-0.61 (2 H, m), 1.49-1.39 (1 H, m), 2.07 (3 H, s), 3.49 (2 H, q), 4.04-3.91 (4 H, m), 5.56 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 7.14 (2 H, d), 7.64 (2 H, d), 10.37 (1 H, s), 11.0 (1 H, br s).	9.184
I-182	473.40	(DMSO-d ₆) 1.5-1.65 (2H,m), 1.72-1.76 (5H,m), 2.4-2.45 (4H,m), 2.65 (3H,s), 3.70-3.78 (2H,m), 3.92-3.96 (2H,m), 5.65 (1H,brs), 5.7 (1H,brs), 7.6 (1H,s), 7.9 (1H,d), 7.97 (1H,d), 8.25 (1H,s), 8.33 (1H,d), 9.28 (1H,brs), 11.7 (1H,brs)	8.63
I-183	538.00	(DMSO-d ₆) 1.19 (3H, s), 1.24 (6H, s), 1.91 (3H, brs), 3.38-3.42 (2H, m), 3.47 (2H, q), 3.83 (2H, brd), 5.30 (1H, brs), 5.55 (1H, vbrs), 7.47 (2H, d), 7.61 (2H, d), 9.12 (1H, brs), 10.42 (1H, s), 11.57 (1H, brs).	9.34
I-184	504.00	(DMSO-d ₆) 1.56 (6H, s), 1.99 (3H, s), 4.39 (4H, brs), 5.38 (1H, brs), 5.67 (1H, vbrs), 7.54 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.23 (1H, brs), 10.49 (1H, s), 11.66 (1H, vbrs). NB pico água obscurece alguns sinais	9.68

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-185	551.30	(DMSO-d ₆) 2.07 (3H,s), 2.4-2.5 (1H,m), 2.8-2.9 (1H,m), 3.6-3.7 (2H,q), 3.8-3.9 (1H,m), 4.02-4.07 (1H,m), 4.2-4.33 (1H,m), 5.28-5.33 (0.5H,m), 5.4-5.5 (1.5H,m), 5.7 (1H,vbrs), 6.65 (1H,brs), 7.73 (2H,d), 7.83 (2H,d), 9.36 (1H,brs), 10.65 (1H,brs), 11.7 (1H,brs)	8.4
I-186	514.44	(DMSO-d ₆) 0.30 (2H, m), 0.40 (2H, m), 1.16 (1H, m), 1.55 (4H, m), 3.65 (4H, m), 5.10 (1H, brs), 5.60 (1H, s), 8.04 (2H, m), 8.18 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.76 (1H, m), 9.30 (1H, brs), 11.65 (1H, brs).	9.53
I-187	533.53	(DMSO-d ₆) 0.46-0.42 (2 H, m), 0.63-0.60 (3 H, m), 1.42-1.38 (1 H, m), 1.67 (3 H, br s), 3.85 (3H, s), 3.95-3.81 (4 H, m), 4.25 (2 H, q), 5.11 (1 H, br s), 5.621 (1 H, br s), 7.42 (1 H, dd), 7.72 (1 H, d), 7.91 (1 H, d), 9.40 (1 H, br s).	9.204;
I-188	454.00	(DMSO-d ₆): 0.40-0.45 (2H, m), 0.55-0.60 (2H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.05-2.10 (6H, s), 3.75-3.90 (4H, m), 3.40-3.45 (1H, s), 5.65-5.80 (1H, br s), 7.20-7.25 (1H, d), 7.35-7.40 (1H, t), 7.70-7.75 (1H, d), 7.80 (1H, s), 9.25-9.30 (1H, s), 10.0 (1H, s).	8.819
I-189	546.38	(DMSO-d ₆) 0.43 (2H, m), 0.61 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.82 (3H, brs), 3.81-3.98 (4H, m), 4.97 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 5.76 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.42 (1H, s), 9.31 (1H, brs), 11.68 (1H, s).	9.60

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-190	505.37	(DMSO-d ₆) 0.41 (2H, m) , 0.61 (2H, m), 1.20 (1H, m), 1.67 (3H, m), 3.80-3.99 (4H, m), 5.30 (1H, s), 5.64 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.71 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.32 (1H, s), 11.68 (1H, s).	9.46
I-191	575.00	(DMSO-d ₆) 1.31 - 1.34 (2H, m), 1.38 - 1.46 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.34 (4H, brs), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.60 (4H, t), 3.70 - 3.73 (2H, m), 3.91 (2H, t), 5.36 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.52 (2H, d), 7.74 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.64 (1H, s)	8.609
I-192	510.00	(DMSO-d ₆) 2.03 (3H, s), 2.29 - 2.36 (2H, m), 4.10 (4H, t), 5.34 (1H, s), 7.47 - 7.61 (6H, m), 9.24 (1H, s), 10.78 (1H, s)	9.524
I-193	551.00	(MeOD-d ₄): 0.53-0.55 (2H, m), 0.71-0.73 (2H, m), 1.40-1.48 (7H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.20-2.35 (5H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 5.57 (1H, s), 5.70 (1H, m), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d).	10.188
I-194	516.60	(DMSO-d ₆) 0.22-0.25 (2H,m), 0.42-0.45 (2H,m), 1.20-1.26 (1H,m), 1.75-1.9 (5H,m), 2.6-2.7 (1H,m), 3.65-3.8 (4H,m), 5.1 (1H,brs), 5.4 (1H,vbrs), 7.3 (2H,d), 7.52 (2H,d), 9.1 (1H,brs), 10.4 (1H,s), 11.5 (1H,brs)	9.34
I-195	546.70	(DMSO-d ₆) 1.6-1.75 (4H,m), 3.0-3.15 (4H,m), 4.1 93H,s), 4.1-4.3 (4H,m), 5.1 (1H,vbrs), 5.6 (1H,brs), 7.6 (2H,d), 7.9 (2H,d), 8.2 (1H,s), 9.5 (1H,brs), 10.6 (1H,brs)	8.1

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-196	510.00	(DMSO-d ₆) 0.93 (3H, t), 1.83-1.99 (5H, m), 3.55 (2H, q), 3.89-4.01 (4H, m), 5.34 (1H, brs), 5.65 (1H, vbrs), 7.54 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.33 (1H, brs), 10.54 (1H, s), 11.69 (1H, brs).	9.29
I-197	438.00	(CD ₃ OD): 1.30-1.37 (3H, m), 2.15-2.20 (3H, s), 2.40-2.50 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, t), 3.50-3.55 (2H, t), 4.00-4.15 (4H, s), 6.50-6.55 (1H, s), 7.55-7.65 (2H, m), 7.75-7.80 (2H, m).	6.991
I-198	491.30	(DMSO-d ₆) 1.5-1.65 (3H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.02-2.2 (1H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 2.6-2.68 (1H, m), 2.7 (3H, s), 2.8-2.92 (2H, m), 3.4-3.45 (1H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 3.93-3.96 (2H, m), 5.12-5.16 (1.5H, m), 5.32-5.34 (1H, m) 5.5 (1H, brs), 5.7 (1H, brs), 7.5 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.3 (1H, s), 11.7 (1H, brs)	8.48
I-199	549.30	(DMSO-d ₆) 1.95 (3H, s), 2.33-2.37 (4H, m), 3.2-3.25 (1H, m), 3.55 (2H, q), 3.55-3.6 (4H, m), 3.7-3.73 (2H, m), 3.9-3.93 (2H, m), 5.37 (1H, brs), 5.7 (1H, vbrs), 7.55 (2H, d), 7.67 (2H, d), 9.23 (1H, brs), 10.45 (1H, s), 11.7 (1H, brs)	8.05
I-200	473.27	(DMSO-d ₆) 2.02 (3 H, s), 2.33-2.29 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 3.91 (4 H, t), 5.45 (1 H, s), 5.62 (1H, br s), 7.57-7.52 (3 H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.56-8.55 (1 H, m), 9.36 (1 H, s), 10.72 (1 H, s).	9.256

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-201	437.00	(DMSO-d ₆): 0.45-0.50 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 2.05-2.10 (3H, s), 2.20-2.23 (3H, s), 4.00-4.15 (4H, m), 5.40-5.50 (1H, s), 5.80-5.90 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 9.50-10.0 (2H, m).	
I-202	505.60	(DMSO-d ₆) 0.43-0.47 (2H,m), 0.61-0.63 (2H,m), 1.4-1.5 (1H,m), 1.6-1.7 (3H,m), 3.8-4.0 (4H,m), 5.0 (1H,brs), 5.6 (1H,vbrs), 7.55-7.6 (1H,m), 7.7-8.0 (2H,m), 9.4 (1H,s), 11.7 (1H,s), 14.2 (1H,s)	9.1
I-203	494.29	(DMSO-d ₆) 0.46-0.44 (2 H, m), 0.67-0.60 (4 H, m), 1.11-1.10 (2 H, m), 1.43 (4 H, m), 2.00 (3 H, s), 3.95-3.82 (4 H, m), 5.39 (1 H, s), 5.65 (1H, br s), 7.48 (2 H, d), 7.78 (2 H, d), 9.36 (1H, S), 9.39 (1 H, s).	9.494
I-204	533.40	(DMSO-d ₆) 1.7-1.75 (4H,m), 1.95 (3H,s), 2.4-2.43 (1H,m), 3.55 (2H,q), 3.7-3.74 (2H,m), 3.93-3.96 (2H,m), 5.35 (1H,brs), 5.7 (1H,vbrs), 7.55 (2H,d), 7.72 (2H,d), 9.26 (1H,brs), 10.55 (1H,brs), 11.8 (1H,brs)	8.56
I-205	522.00	(DMSO-d ₆): 0.25-0.30 (2H, m), 0.45-0.50 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 1.80-1.85 (3H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 5.20-5.25 (1H, s), 5.50-5.70 (1H, br s), 7.52-7.57 (2H, d), 7.75-7.80 (2H, d), 9.0-9.05 (1H, s), 9.15-9.20 (1H, s).	9.407
I-206	448.60	(DMSO-d ₆) 0.45-0.48 (2H,m), 0.62-0.65 (2H,m), 1.42-1.48 (1H,m), 1.6-1.7 (3H,brs), 3.82-3.96 (4H,m), 5.15 (1H,brs), 5.7 (1H,brs), 7.7-7.3 (1H,m), 7.75-7.78 (1H,m), 8.1-8.2 (2H,m), 8.7 (1H,s), 8.9 (1H,s), 9.4 (1H,brs), 11.7 (1H,brs)	9.6

Com- posto No.	M+1 (obs)	¹ H NMR	Rt (min)
I-207	493.00	(CDCl ₃): 2.15-2.20 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 4.00-4.10 (4H, t), 5.57 (1H, s), 5.85 (1H, s), 7.35-7.45 (3H, m), 7.65-7.70 (1H, d), 8.10-8.15 (1H, d), 8.35-8.40 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.60-9.70 (1H, br s).	9.021
I-208	536.00	(DMSO-d ₆): 1.21 (3H, s), 2.05-2.09 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.72-3.74 (4H, d), 7.40-7.60 (6H, m), 7.80-7.85 (2H, d), 9.30-9.35 (1H, s), 10.75 (1H, s).	8.538
I-209	413.00	(DMSO-d ₆): 0.42-0.44 (2H, m), 0.55-0.60 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.81-3.90 (4H, m), 5.55-5.80 (2H, m), 6.35 (2H, s), 6.49-6.52 (1H, d), 7.46-7.49 (1H, d), 7.97 (1H, s), 9.30-9.35 (1H, s).	8.313
I-210	488.39	(DMSO-d ₆) 0.53-0.50 (2 H, m), 0.67-0.65 (2 H, m), 2.08 (1 H, s), 2.22 (3 H, s), 4.20-4.06 (4 H, m), 5.45 (1 H, br s), 5.92 (1 H, br s), 7.45 (1 H, br m), 7.69 (1 H, d), 8.33 (1 H, br m), 10.16 (1 H, br s).	8.996
I-211	523.00	(DMSO-d ₆): 0.20-0.21 (2H, m), 0.36-0.38 (2H, m), 1.15-1.20 (1H, m), 1.77 (3H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 3.57-3.72 (4H, m), 5.10-5.15 (1H, s), 5.40-5.55 (12H, s), 7.75-7.80 (1H, d), 7.92-7.97 (1H, d), 8.22 (1H, s), 9.20 (1H, s) 10.91 (1H, s).	9.316

Exemplo 28: Ensaio de Inibição de Aurora-2 (Aurora A)

Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir a Aurora-2 utilizando um ensaio padrão de enzima acoplada (Fox et al., Protein Sci., 5 (1998) 7, 2249). Os ensaios foram conduzidos numa mistura de 100mM Hepes (pH 7,5), 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM fosfoenolpiruvato, 300 μM NADH, 30 μg/ml piruvato quinase e 10 μg/ml lactato

desidrogenase. As concentrações finais de substrato no ensaio foram de 400µM ATP (Sigma Chemicals) e 570µM peptídeo (Kemptide, American Peptide, Sunnivale, CA). Os ensaios foram conduzidos a 30°C e na presença de
5 40nM Aurora-2.

Uma solução tampão de ensaio concentrada foi preparada contendo todos os reagentes relacionados acima, com exceção da Aurora-2 e do composto de teste de interesse. 55 µl da solução concentrada foram colocados
10 numa placa de 96 cavidades seguido de adição de 2 µl de diluições seriais contendo DMSO concentrado do composto de teste (tipicamente iniciando a partir de uma concentração final de 7,5 µM). A placa foi pré-incubada por 10 minutos a 30°C e a reação iniciada mediante
15 adição de 10 µl de Aurora-2. As taxas iniciais de reação foram determinadas com um leitor de placas Molecular Devices SpectraMax Plus por um período de 10 minutos. Os dados de IC50 e Ki foram calculados a partir de uma análise de regressão não-linear
20 utilizando o pacote de software Prism (GrafPad Prism versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA).

Os Compostos 1-15, 16-17, 19, 21-22, 23-48, 50-68, 70-72, 76-90, 92-136, 141-165, 167-211 demonstraram
25 possuir atividade de Aurora quinase A a < 25nM Ki.

Os Compostos 1, 2, 6, 10, 11, 18-24, 26, 41, 47, 49, 52, 63, 69, 72-75, 82, 91, 108, 124, 132, 137-140, 145, 150, 166, 167, 174-175, 188, 197, 200-201, e 209 demonstraram inibir a Aurora quinase A num valor Ki
30 entre 0,005 uM e 0,2 uM.

Os Compostos 3, 4, 7-9, 14-15, 17, 25, 27-30, 32-33, 35, 39, 43-45, 48, 53-54, 58-60, 62, 70-71, 76-77, 79-80, 94-96, 98-99, 112, 114, 117, 120-121, 123, 125, 127-128, 130, 134, 141-142, 147-149, 158-159, 165, 176,
35 182, 189, 190, 192-193, 195, 198, 202, 207, e 210 demonstraram inibir a Aurora quinase A num valor Ki entre 0,001 uM e 0,005 uM.

Os Compostos 5, 12-13, 16, 31, 34, 36-38, 40, 42, 46, 50-51, 55-57, 61, 64-68, 78, 81, 83-90, 92-93, 97, 100-107, 109-111, 113, 115-116, 118-119, 122, 126, 129, 131, 133, 135, 136, 143-144, 146, 151-157, 160-164, 168-173, 177-181, 183-187, 191, 194, 196, 199, 203-206, 208, e 211 demonstraram inibir a Aurora quinase A a um valor K_i de ≤ 0.001 μM .

Exemplo 29: Ensaio de Inibição de Aurora-1 (Aurora B) (radiométrico)

- 10 Uma solução tampão de ensaio foi preparada, consistindo de 25 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl_2 , 0,1% BSA e 10% glicerol. Uma solução 22 nM de Aurora-B, também contendo 1,7 mM DTT e 1,5 mM Kemptide (LRRASLG) foi preparada em tampão de ensaio. A 22 μL de solução de
- 15 Aurora-B, numa placa de 96 cavidades, adicionou-se 2 μL de uma solução concentrada de composto em DMSO e a mistura deixada equilibrar durante 10 minutos a 25°C. A reação enzimática foi iniciada mediante adição de 16 μL solução concentrada $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ (~20 nCi/ μL) preparada
- 20 em tampão de ensaio, até uma concentração final de ensaio de 800 μM . A reação foi interrompida após 3 horas mediante adição de 16 μL 500 mM ácido fosfórico e os níveis de incorporação de ^{33}P no substrato peptídico foram determinados através do método a seguir descrito.
- 25 Uma placa de fosfocelulose de 96 cavidades (Millipore, Cat. No.MAPHNOB50) foi pré-tratada com 100 μL de 100 mM ácido fosfórico antes da adição da mistura de reação enzimática (40 μL). A solução foi deixada impregnar na membrana de fosfocelulose durante 30 minutos e a placa
- 30 posteriormente lavada quatro vezes com 200 μL de 100 mM ácido fosfórico. A cada cavidade da placa seca adicionou-se 30 μL de coquetel de cintilação líquida Optiphase "Supermix" (Perkin Elmer) antes da contagem de cintilação (Contador de Cintilação Líquida 1450
- 35 Microbeta, Wallac). Os níveis de radioatividade de referência não catalisada com enzima foram determinados mediante adição de 16 μL de 500 mM ácido fosfórico às

cavidades de controle, contendo todos os componentes de ensaio (que atuam para desnaturação da enzima), antes da adição da solução [γ - ^{33}P]-ATP. Os níveis de incorporação de ^{33}P catalisada com enzima foram calculados subtraindo-se as contagens médias de referência daquelas medidas em cada concentração de inibidor. Para cada determinação de K_i , 8 pontos de dados, tipicamente abrangendo a faixa de concentração 0 - 10 μM do composto, foram obtidos em duplicata (concentrados DMSO foram preparados a partir de um concentrado de composto de 10 mM com diluições seriais posteriores de 1:2,5). Valores K_i foram calculados a partir de dados de taxa inicial através de regressão não linear utilizando o pacote de software Prism (Prism 3,0, Graphpad Software, San Diego, CA).

Os Compostos 2, 4, 10-11, 21-27, 41, 47, 49, 52, 54, 62, 67-70, 72-75, 77, 82, 93, 108, 124-125, 131, 136-141, 145, 148, 150-151, 166-167, 174-175, 189, 193, 197, 200-201, 203, 209-210 demonstraram inibir a Aurora quinase B a um valor de K_i entre 0.05 μM e 2.0 μM .

Os Compostos 1, 6, 14-15, 17-18, 20, 28-32, 34-36, 39, 43-45, 53, 58, 60, 63, 71, 79-80, 92, 94-96, 98-99, 107, 109, 112, 114, 117, 120-121, 127-128, 130, 132-134, 144, 147, 149, 154, 156-157, 162, 170-171, 173, 176, 178, 180-182, 184, 188, 190, 192, 194, 198, 202, e 205-207 demonstraram inibir a Aurora quinase B a um valor de K_i entre 0.01 μM e 0.05 μM .

Os Compostos 3, 5, 7-9, 12-13, 16, 19, 33, 37-38, 40, 42, 46, 48, 50-51, 55-57, 59, 61, 64-66, 76, 78, 81, 83-90, 97, 100-106, 110-111, 113, 115-116, 118-119, 122-123, 126, 129, 135, 142-143, 146, 152-153, 155, 158-161, 163-165, 168-169, 172, 177, 179, 183, 185-187, 191, 195-196, 199, 204, 208, e 211 demonstraram inibir a Aurora B quinase a um valor de K_i de $\leq 0.01 \mu\text{M}$.

Os Compostos 3, 5-9, 12-16, 18-19, 29, 31, 33-34, 36-40, 42, 46, 48, 50-51, 53, 55-59, 61, 64-66, 76, 78-79, 81, 83-90, 94-106, 110-113, 115-116, 118-123, 126-130,

133-135, 142-144, 146-147, 152-165, 168-173, 176-177, 179, 182-187, 191, 194-196, 198-199, 202, 204-205, 207-208, e 211 demonstraram inibir a Aurora quinase B a um valor de K_i de $< 0.025 \mu\text{M}$.

5 Exemplo 30: Ensaio de Inibição de Itk

Os compostos da presente invenção foram avaliados como inibidores de Itk quinase humana utilizando um ensaio baseado em radioatividade. Esses compostos podem também ser avaliados utilizando um ensaio espectrofotométrico ou "alphascreen".

Ensaio de Inibição de Itk: Ensaio baseado em Radioatividade

Os ensaios foram conduzidos numa mistura de 20 mM MOPS (pH 7,0), 10 mM MgCl_2 , 0,1% BSA e 1mM DTT. As concentrações finais de substrato no ensaio foram de 7,5 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (400 μCi ^{33}P ATP/ μmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) e 3 μM peptídeo (proteína SAM68 $\Delta 332\text{-}443$). Os ensaios foram conduzidos a 25°C na presença de 50 nm Itk. Uma solução tampão de ensaio concentrada foi preparada contendo todos os reagentes relacionados acima, com exceção de ATP e do composto de teste de interesse. 50 μl da solução concentrada foram colocados numa placa de 96 cavidades seguido da adição de 2 μl de concentrado de DMSO contendo diluições seriais do composto de teste (tipicamente iniciando a partir de uma concentração final de 50 μM com diluições seriais duplas) em duplicata (concentração final de DMSO 2%). A placa foi pré-incubada durante 10 minutos a 25°C e a reação iniciada mediante adição de 50 μl $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (concentração final 7,5 μM).

A reação foi interrompida após 10 minutos mediante adição de 100 μL 0,2M ácido fosfórico + 0,01% TWEEN 20. Uma placa de 96 cavidades com filtro de fosfocelulose "multiscreen" (Millipore, Cat. No. MAPHNOB50) foi pré-tratada com 100 μL 0,2 M ácido fosfórico + 0,01% TWEEN 20 antes da adição de 170 μL da mistura de ensaio

interrompido. A placa foi lavada com 4 x 200 μ L 0,2M ácido fosfórico + 0,01% TWEEN 20. Após secagem, 30 μ L de coquetel de cintilação líquida Optiphase "Supermix" (Perkin Elmer) foi adicionado à placa antes da contagem de cintilação (Contador de Cintilação Líquida 1450 Microbeta, Wallac).

Os dados K_i (app) foram calculados a partir da análise de regressão não-linear dos dados da taxa inicial utilizando o pacote de software Prism (GraphPad Prism versão 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Os Compostos 7, 12-13, 16, 37-39, 46, 50-51, 60-61, 64-65, 76, e 81 demonstraram ter um valor de K_i de ≤ 0.1 μ M.

Os Compostos 1-6, 8-9, 14-15, 17, 20, 28-35, 40, 44, 52-59, 66-68, 71, 77, 79-80, 82, e 161-164 demonstraram ter um valor de K_i de > 0.1 μ M e ≤ 1.0 μ M.

Os Compostos 10, 25-27, 49, 69, 75, 166, e 167 demonstraram ter um valor de K_i de > 1.0 μ M e ≤ 2.0 μ M.

Exemplo 31: Ensaio de Inibição de Itk: Ensaio "Alphascreen"

Os ensaios foram conduzidos numa mistura de 20 mM MOPS (pH 7,0), 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA e 1mM DTT. As concentrações finais de substrato no ensaio foram de 100 μ M ATP (Sigma Chemicals) e 2 μ M peptídeo (SAM68 Δ 332-443) biotinilado) Os ensaios foram conduzidos a 25°C na presença de 10 nM Itk. Uma solução tampão de ensaio concentrada foi preparada contendo todos os reagentes relacionados acima, com exceção de ATP e do composto de teste de interesse. 25 μ l da solução concentrada foram colocados em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades seguido da adição de 1 μ l de DMSO contendo diluições seriadas do composto de teste (tipicamente iniciando a partir de uma concentração final de 15 μ M) em duplicata (concentração final de DMSO 2%). A placa foi pré-incubada durante 10 minutos a 25°C e a reação iniciada mediante adição de 25 μ l ATP

(concentração final 100 μ M). As contagens de referência são determinadas mediante adição de 5 μ l de 500mM EDTA para controlar as cavidades contendo tampão de ensaio concentrado e DMSO antes da iniciação com ATP.

- 5 A reação foi interrompida após 30 minutos diluindo a reação 225 vezes em tampão de MOPS (20 mM MOPS (pH 7,0), 1mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA) contendo 50 mM EDTA para trazer a concentração final do peptídeo para 9nM.
- 10 Os reagentes "Alphascreen" são preparados de acordo com instruções do fabricante (kit de ensaio fosfotirosina Alphascreen™ (P-Tyr-100), número do catálogo PerkinElmer 6760620C). Sob iluminação reduzida, 20 μ L de reagentes Alphascreen™ são colocados em cada
- 15 cavidade de uma placa de 96 cavidades com metade da área branca (Corning Inc. - COSTAR 3693) com 30 μ L das reações de quinase diluídas e interrompidas. As placas foram incubadas no escuro durante 60 minutos antes da leitura num leitor de placas Fusion Alpha
- 20 (PerkinElmer).

Após remover os valores médios de referência para todos os pontos de dados, os dados K_i (app) são calculados a partir de uma análise de regressão não-linear utilizando o pacote de software Prism (GraphPad Prism versão 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San

- 25 Diego, California, USA).

Exemplo 32 : Ensaio de Inibição de Itk: Ensaio Espectrofotométrico

Os compostos foram identificados quanto à sua

- 30 capacidade de inibir Itk utilizando o ensaio padrão de enzima acoplada (Fox et al., Protein Sci.(1998) 7, 2249).

Os ensaios são realizados numa mistura de 20 mM MOPS (pH 7,0), 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 1mM DTT, 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 200 μ M NADH, 30 μ g/ml piruvato

- 35 quinase e 10 μ g/ml lactato desidrogenase. As concentrações finais de substrato no ensaio são de 100

μM ATP (Sigma Chemicals) e $3\mu\text{M}$ peptídeo (SAM68 $\Delta 332-443$ biotinilado). Os ensaios foram conduzidos a 25°C e na presença de 100 nM Itk.

Uma solução concentração de tampão de ensaio é preparada contendo todos os reagentes acima citados, com exceção de ATP e do composto de teste de interesse. $60\mu\text{l}$ de solução concentrada são colocados numa placa de 96 cavidades seguido de adição de $2\mu\text{l}$ de concentrado de DMSO contendo diluições seriais do composto de teste (tipicamente iniciando a partir de uma concentração final de $15\mu\text{M}$). A placa é pré-incubada durante 10 minutos a 25°C e a reação iniciada mediante adição de $5\mu\text{l}$ de ATP. As taxas iniciais de reação são determinadas com um leitor de placas Spectramax Plus Molecular Devices durante um período de 10 minutos. Os dados de IC_{50} e K_i são calculados a partir de uma análise de regressão não-linear utilizando o pacote de software Prism (GraphPad Prism Versão 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Exemplo 33: Ensaio de Inibição de JAK3

Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir JAK utilizando o ensaio mostrado abaixo. As reações foram conduzidas num tampão de quinase contendo 100 mM HEPES ($\text{pH } 7,4$), 1 mM DTT, 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, e $0,01\%$ BSA.

As concentrações de substrato no ensaio foram de $5\mu\text{M}$ ATP ($200\text{ uCi}/\mu\text{mol}$ ATP) e $1\mu\text{M}$ poli(Glu) $_4$ Tir. As reações foram executadas a 25°C e 1 nM JAK 3.

A cada cavidade de uma placa de policarbonato de 96 cavidades adicionou-se $1,5\mu\text{l}$ de um inibidor JAK 3 candidato juntamente com $50\mu\text{l}$ de tampão de quinase contendo $2\mu\text{M}$ poli(Glu) $_4$ Tir e $10\mu\text{M}$ ATP que foram então misturados e $50\mu\text{l}$ de tampão quinase contendo 2 nM de enzima JAK 3 foram adicionados para dar início à reação. Após 20 minutos à temperatura ambiente (25°C), a reação foi interrompida com $50\mu\text{l}$ de ácido tricloroacético a 20% (TCA) que também continha $0,4\text{ mM}$

ATP. Todo o conteúdo de cada cavidade foi então transferido para uma placa de filtro em fibra de vidro contendo 96 cavidades utilizando um Coletor de Células TomTek. Após lavagem, 60 µl de um fluido de cintilação foram adicionados e a incorporação de ^{33}P detectada num contator TopCount da Perkin Elmer.

Os Compostos 12-13, 21, 25, 37, 50, 65, 76, 78, 81, 88, 92, 99, 102, 105, 108, 110, 112-113, 115, 131, 135, 150-151, 158-161, 164, 172-173, 180-181, 183, 185, 199, 202, 206, 209, e 211 demonstraram ter um valor de K_i de $\leq 0.01 \text{ uM}$.

Os Compostos 1, 3, 5, 7-11, 14-17, 19-20, 22, 28-31, 33, 38-40, 44, 46, 48-49, 51-57, 60-61, 64, 66-68, 71, 74, 79, 80, 83, 85, 89-90, 94-97, 100, 103-104, 109, 116-117, 119-121, 126, 128, 134, 144-146, 148-149, 155, 162-163, 166-170, 175, 177, 179, 182, 184, 186, 188-191, 194-195, 198, 204-205, e 207 demonstraram ter um valor de K_i de $> 0.01 \text{ uM}$ e $\leq 0.5 \text{ uM}$.

Os Compostos 2, 4, 23-24, 26-27, 32, 34-35, 58, 69, 73, 77, 82, 87, 114, 124, 127, 132, 137-138, 152, 171, 178, 192, e 203 demonstraram ter um valor de K_i de $> 0.5 \text{ uM}$ e $\leq 2.0 \text{ uM}$.

Exemplo 34: Ensaio de Inibição de JAK2

Os ensaios são conduzidos conforme descrito acima no Exemplo 33, com exceção de que a enzima JAK-2 foi utilizada, a concentração final de poli(Glu) $_4$ Tir foi de $15 \text{ }\mu\text{M}$ e a concentração final de ATP foi de $12 \text{ }\mu\text{M}$.

Exemplo 35 : Ensaio de Inibição de FLT-3

Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir a atividade de FLT-3 utilizando um ensaio de ligação a filtro radiométrico. Este ensaio monitora a incorporação de ^{33}P por um substrato poli(Glu,Tyr) 4:1 (pE4Y). As reações foram executadas numa solução contendo 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mM DTT, $0,01\%$ BSA e $2,5\%$ DMSO. As concentrações finais de substrato no ensaio foram de $90 \text{ }\mu\text{M}$ ATP e $0,5 \text{ mg/ml}$ pE4Y (ambos da Sigma Chemicals, St.

Louis, MO). A concentração final de um composto da presente invenção estava geralmente entre 0,01 e 5 μM . Tipicamente, uma titulação de 12 pontos foi conduzida preparando-se diluições seriais de concentrado de DMSO 10 mM do composto de teste. As reações foram conduzidas à temperatura ambiente.

Duas soluções de ensaio foram preparadas. A solução 1 contém 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mg/ml pE4Y e 180 mM ATP (contendo 0,3 mCi de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ para cada reação). A solução 2 contém 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,02% BSA e 3 nM FLT-3. O ensaio foi conduzido numa placa de 96 cavidades misturando-se 50 μl cada da Solução 1 e 2,5 ml dos compostos da presente invenção.

A reação foi iniciada com a Solução 2. Após incubação durante 20 minutos à temperatura ambiente, a reação foi interrompida com 50 μl de TCA 20% contendo 0,4 mM de ATP. Todo o volume de reação foi então transferido para uma placa de filtro e lavado com TCA 5% através de um Coletor 9600 da TOMTEC (Hamden, CT). A quantidade de incorporação de ^{33}P pelo pE4Y foi analisada através de um Contador de Cintilação em Microplaca Packard Top Count (Meriden, CT). Os dados foram ajustados utilizando o software Prism para obter um IC50 ou K_i .

Os Compostos 2, 3, 25, 50, 76, 78-79, 81, 85, 88-90, 92, 94, 97, 99-100, 102-103, 105, 108-110, 112-113, 119, 128, 131, 144, 150-151, 159-160, 168-169, 173, 181, 183, 199, 202, 206, e 209 demonstraram ter um valor de K_i de $\leq 0.05 \mu\text{M}$.

Os Compostos 1, 4-5, 8, 10, 12, 14-17, 20, 22, 26-27, 31-32, 35, 37, 39-40, 46, 51, 60, 64-65, 67, 68, 71, 73-74, 80, 95-96, 104, 115, 121, 126, 134-135, 137, 148, 155, 158, 171-172, 182, 184-186, 188-189, 194, 198, 204-205, e 211 demonstraram ter um valor de K_i de $> 0.05 \mu\text{M}$ e $\leq .15 \mu\text{M}$.

Os Compostos 6-7, 9, 11, 19, 23-24, 28-30, 33-34, 38, 44, 48-49, 52-59, 61, 66, 69, 77, 82-83, 114, 117, 120,

124, 127, 132, 139, 142, 145-146, 149, 152, 161-164, 166-167, 170, 175, 177-178, 190-191, 193, 195, 203, e 207 demonstraram ter um $K_i > .15 \text{ uM}$ e $\leq 1.0 \text{ uM}$.

Exemplo 36 : Ensaio de Estabilidade Microsossomal

- 5 A estabilidade microsossomal foi monitorada através da geração de perfis de depleção-tempo em microsossomos de uma categoria de espécies (camundongo CD-1 macho, rato Sprague-Dawley, cão Beagle, macaco cinomolgo, e humano de sexo misto dividido em grupos).
- 10 As soluções de composto reforçadas foram preparadas diluindo-se a solução concentrada de composto em DMSO (tipicamente 10 mM) para dar uma solução em acetonitrila (0,5 mM). O composto (para dar uma concentração final de 5 μM) foi incubado com uma
- 15 mistura final de reação (1000 μl) consistindo de proteína de microsossomo hepático (1 mg/ml) e um β -nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, sistema regenerador (NADPH) na forma reduzida (RGS) [consistindo de 2mM β -nicotinamida adenina
- 20 dinucleotídeo fosfato (NADP), 20,5 mM ácido isocítrico, 0,5 U de isocitrato desidrogenase/ml, 30 mM cloreto de magnésio, e 0,1 M tampão fosfato (PB) pH 7,4] na presença de 0,1 M PB (pH 7,4).
- A reação foi iniciada mediante adição (250 μl) do RGS
- 25 pré-incubado à mistura pré-incubada de microsossomo /VRT/PB (a pré-incubação em ambos os casos foi realizada por 10 minutos a 37°C). As amostras foram incubadas em frascos Eppendorf (1,5 ml) num agitador aquecedor (DPC Micromix 5 (ajustes; forma 20, amplitude
- 30 4) modificado para ser aquecido, até 37°C, com aquecedores de dupla placa fixados à plataforma e controlados por um aquecedor manual Packard) ligado a um manipulador de líquidos automatizado Multiprobe II HT Ex. O manipulador de líquidos foi programado
- 35 (software WinPREP) para amostrar a mistura de incubação microsossomal após 0, 2, 10, 30 e 60 minutos de incubação e transferir uma alíquota (100 μl) para um bloco

interruptor (bloco de 96 cavidades) contendo 100 µl de metanol resfriado. A % orgânicos na mistura de interrupção foi otimizada para a análise mediante
adição de volumes apropriados de
5 aquoso/orgânico (tipicamente 100 µL de 50:50 metanol:água).

Antes da análise o bloco de interrupção foi colocado sobre um agitador (DPC Micromix 5; 10 min, forma 20, amplitude 5) para precipitar as proteínas. O bloco foi
10 então centrifugado (Jouan GR412; 2000 rpm, 15 min, 4°C). Uma alíquota de amostra (200 µl) foi então transferida para um bloco de análise e o bloco centrifugado novamente (Jouan GR412; 2000 rpm, 5 min, 4°C) antes de ser enviado para análise. Os perfis de
15 depleção foram determinados monitorando-se o desaparecimento de VRT através de cromatografia líquida-espectrometria de massa seqüencial (LC-MS/MS). As amostras foram injetadas (20 µl; sistema cromatográfico líquido Agilent 1100 equipado com
20 autoamostrador) sobre uma coluna analítica. A fase móvel consistiu de água + 0,05% (v/v) ácido fórmico (A) e metanol + 0,05% (v/v) ácido fórmico (B).

A execução de um método de gradiente otimizado para o composto de interesse realizou a eluição do composto da
25 coluna analítica: o tempo total de operação foi de 6 minutos com uma taxa de escoamento de 0,35 ml/min. Todo o efluente da coluna ingressou na fonte de ionização de eletropulverização (modo positivo) de um espectrômetro de massa seqüencial Micromass Quattro LC entre 0,5 e
30 5,9 min da operação. A espectrometria de massa foi otimizada para o composto de interesse. Todas as incubações foram conduzidas em duplicata e os resultados expressados como % remanescente original a 30 minutos ou 60 minutos em relação à amostra a 0
35 minuto.

Os Compostos 5, 7, 9-17, 20-22, 25-35, 37-40, 44, 48-50, 52-61, 64-66, 68-69, 71, 75-76, 78-80, 82-83,

85, 87-99, 94, 97, 99-100, 102-105, 108-110, 112-117, 120-121, 126-128, 132, 134-135, 137-139, 142, 144-146, 148-153, 155, 159-163, 166-173, 175, 177-178, 180-181, 183-184, 186, 188, 190-192, 194-195, 199-200, 202, 205-
5 206, 209, e 211 demonstraram ter estabilidade a microssomos hepáticos humanos a > 50% remanescente após 30 minutos.

Os Compostos 5, 7, 9, 12-14, 16, 18, 31, 33, 36, 37, 39, 40, 42, 46, 50, 52, 55, 56, 59, 61, 63, 64, 68, 71,
10 76, 79, 80, 84, 85, 94, 98, 102, 103, 105, 109, 112-117, 120-122, 126-128, 130, 132, 134-136, 142-145, 147, 150-157, 168-171, 194, e 202 demonstraram ter estabilidade a microssomos hepáticos humanos a > 50% remanescente após 60 minutos.

15 Exemplo 37: Análise de proliferação e viabilidade celular

Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir a proliferação celular e seus efeitos sobre a viabilidade celular utilizando células
20 de Colo205 obtidas de ECACC e utilizando o ensaio mostrado abaixo.

As células Colo205 foram inoculadas em placas de 96 cavidades e o composto serialmente diluído adicionado às cavidades em duplicata. Os grupos de controle
25 incluíram células não tratadas, o diluente do composto (0,1% DMSO isoladamente) e o meio de cultura sem células. As células foram então incubadas durante 72 ou 96 horas a 37°C numa atmosfera de 5% CO₂/95% umidade.

Para medir a proliferação, 3 horas antes do final do
30 experimento, 0,5 µCi de 3H timidina foi adicionado a cada cavidade. As células foram então coletadas e a radioatividade incorporada contada num beta-contador de microplaca Wallac. A viabilidade celular foi avaliada utilizando Promega CellTiter 96AQ para medir a
35 conversão de MTS. As curvas de resposta à dose foram calculadas utilizando software Prism 3,0 (GraphPad) ou SoftMax Pro 4.3.1 LS (Molecular Devices).

Incubação de 72 horas:

Os compostos a seguir foram incubados durante 72 horas e demonstraram ter um valor IC₅₀ de ≤ 0.03 uM: Compostos 50-51, 81, 85, 89, 97, 113, 118, 133, 135,
5 143-144, 146, 157, 159-160, 170, 172, 176, 182-183, 185, 187, 191, 194, 196, 198-199, 204-205, e 211.

Os compostos seguintes foram incubados durante 72 horas e demonstraram ter um valor IC₅₀ > 0.03 uM e ≤ 0.20 uM: Compostos 5, 16, 40, 56, 83, 87, 103, 115, 119,
10 121-123, 126-128, 130, 134, 142, 147, 151-152, 156, 168-169, 171, 173, 177-181, 184, 186, 190, 195, 202-203, e 208.

Os compostos a seguir foram incubados durante 72 horas e demonstraram ter um valor IC₅₀ > 0.20 uM: Compostos
15 59, 112, 114, 116-117, 120, 124-125, 129, 131-132, 136, 141, 145, 148-150, 158, 174-175, 188-189, 192-193, 197, 200, 206-207, 209-210.

Incubação de 96 horas

Os compostos seguintes foram incubados durante 96 horas e demonstraram ter um valor IC₅₀ de ≤ 0.05 uM: Compostos 7, 12, 38, 50-51, 56, 70-71, 78, 80-81, 84-
20 85, 88-90, 92, 95-96, 99-105, 107, 110-111, 128, 135, 153, 155, 157, e 164.

Os compostos seguintes foram incubados durante 96 horas e demonstraram ter um valor IC₅₀ de > 0.05 uM e ≤ 1.0 uM: Compostos 1-2, 4-6, 8-9, 11, 13-18, 20, 28-37, 39-
25 46, 48, 52-55, 57-61, 64-68, 76-77, 79, 86, 93-94, 98, 106, 109, 132, 137-140, 154, 156, 161-163, 165, e 201.

Os compostos seguintes foram incubados durante 96 horas e demonstraram ter um valor IC₅₀ de > 1.0 uM: Compostos
30 3, 19, 21-27, 47, 49, 62-63, 72-74, 97, 108, 166, e 167.

Exemplo 38: Ensaio de Inibição de Atividade de Abl Quinase e Determinação da Constante de Inibição Ki

35 Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir a atividade de Abl quinase truncada no terminal N (Δ 27) utilizando um sistema

padrão de enzima acoplada (Fox et al., Protein Sci., 7, p.2249 (1998). As reações foram conduzidas numa solução contendo 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mg MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 µM NADH, 1 mM DTT e 3% DMSO. As concentrações
 5 finais de substrato no ensaio foram de 110 µM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) e 70 µM peptídeo (EAIYAAPFAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA). As reações foram executadas a 30°C e 21 nM Ab quinase. As concentrações finais dos componentes do sistema de
 10 enzima acoplada foram de 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 200 µM NADH, 60 µg/ml piruvato quinase e 20 µg/ml lactato desidrogenase.

Uma solução tampão de ensaio concentrada foi preparada contendo todos os reagentes listados acima com exceção
 15 de ATP e do composto de teste de interesse. A solução tampão de ensaio concentrada (60 µl) foi incubada numa placa de 96 cavidades com 2µl do composto de teste de interesse a concentrações finais tipicamente estendendo-se de 0,002 µM a 30 µM a 30°C
 20 durante 10 minutos. Tipicamente, uma titulação de 12 pontos foi preparada através de diluições seriadas (de concentrados de composto de 1mM) com DMSO dos compostos de teste em placas filhas. A reação foi iniciada mediante adição de 5 µl de ATP (concentração final de
 25 110 µM). As taxas de reação foram obtidas utilizando um leitor de placa Spectramax da Molecular Devices (Sunnyvale, CA) durante 10 minutos a 30°C. Os valores K_i foram determinados com base nos dados da taxa residual como uma função de concentração de inibidor
 30 utilizando regressão não linear (Prism 3.0, Software Graphpad, San Diego, CA).

Exemplo 39: Ensaio de Inibição da Atividade da Abl Quinase Mutante (T315I) e Determinação da Constante de Inibição IC₅₀

35 Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir a forma mutante T315I de Abl humana em Soluções de Sinalização Celular Upstate

(Dundee, UK). Num volume final de reação de 25 μ l, a mutante T315I de Abl humana (5-10 mU) foi incubada com 8 mM MOPS pH 7,0, 0,2 mM EDTA, 50 μ M EAIYAAPFAKKK, 10 mM Acetato Mg, [γ - 33 P-ATP] (atividade específica aprox. 500 cpm/pmol, 10 mM concentração final do ensaio) e o composto de teste de interesse em concentrações finais acima da faixa de 0-4 μ M. A reação foi iniciada mediante adição da mistura de MgTAP. Após incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação foi interrompida mediante adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação foi então borrada sobre uma placa de filtro e lavada três vezes durante 5 minutos em 75 mM ácido fosfórico e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilação. Os valores de inibição IC50 foram determinados com análise de regressão não-linear das atividades enzimáticas residuais como uma função da concentração do inibidor (Prism 3.0, GraphPad Software, San Diego, CA).

Exemplo 40: Ensaio de Inibição de Plk4

Os compostos foram identificados quanto à sua capacidade de inibir Plk4 utilizando um ensaio de incorporação radioativo-fosfato. Os ensaios foram conduzidos numa mistura de 8mM MOPS (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 0,1% BSA e 2 mM DTT. As concentrações finais de substrato no ensaio foram de 15 μ M [γ - 33 P]ATP (227 mCi 33 P ATP/ μ mol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) e 300 μ M peptídeo (KKKMDATFADQ). Os ensaios foram conduzidos a 25°C na presença de 25 nM Plk4. Uma solução tampão de ensaio concentrada foi preparada contendo todos os reagentes relacionados acima, com exceção de ATP e do composto de teste de interesse. 30 μ l da solução concentrada foram colocados numa placa de 96 cavidades seguido da adição de 2 μ l de concentrado de DMSO contendo diluições seriais do composto de teste (tipicamente iniciando a partir de uma concentração final de 10 μ M com diluições seriais duplas) em duplicata (concentração final de DMSO 5%). A placa foi

pré-incubada durante 10 minutos a 25°C e a reação iniciada mediante adição de 8 µl [γ -³³P]ATP (concentração final 15 µM).

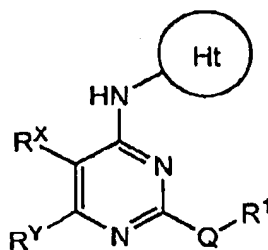
5 A reação foi interrompida após 180 minutos mediante adição de 100 µL 0,14M ácido fosfórico. Uma placa de 96 cavidades com filtro de fosfoceleulose "multiscreen" (Millipore, Cat. No. MAPHNOB50) foi pré-tratada com 100 µL 0,2 M ácido fosfórico antes da adição de 125 µL da
10 mistura de ensaio interrompido. A placa foi lavada com 4 x 200 µL 0,2M ácido fosfórico. Após secagem, 100 µL de coquetel de cintilação líquida Optiphase "Supermix" (Perkin Elmer) foi adicionado à placa antes da contagem de cintilação (Contador de Cintilação Líquida 1450 Microbeta, Wallac).

15 Após remover os valores médios de referência para todos os pontos de dados, os dados K_i (app) foram calculados a partir de uma análise de regressão não-linear utilizando o pacote de software Prism (GraphPad Prism versão 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San
20 Diego, California, USA).

Embora diversas concretizações da presente invenção tenham sido descritas, é evidente que nossos exemplos básicos podem ser alterados para prover outras concretizações que utilizem ou abranjam os compostos,
25 métodos e processos da presente invenção. Portanto, será apreciado que o escopo da presente invenção seja definido pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

5 Ht é tiazol ou pirazol, onde cada anel é opcional e independentemente substituído com R² e R^{2'};

Q é -O-, -NR'-, -S-, ou -C(R')₂-;

R^X é H, alifático C₁₋₆, NO₂, CN, halo, NH₂, N(alifático C₁₋₄), N((alifático C₁₋₄)₂), O(alifático C₁₋₄), OH ou

10 -N(C=O)(alifático C₁₋₄); onde dito alifático é opcionalmente substituído com 1-3 fluoro;

R^Y é T²-R¹⁰ ou L-Z-R¹⁰;

R¹ é R³-(Anel D);

O Anel D é um anel de arila ou heteroarila monocíclico de
15 5-7 membros, onde dito heteroarila possui de 1-4 heteroátomos no anel selecionado de O, N e S; o Anel D pode ser opcionalmente fundido com o Anel D';

O Anel D' é um anel aromático de 5-8 membros parcialmente insaturado ou totalmente insaturado contendo de 0-4
20 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

cada carbono de anel substituível do Anel D e do Anel D' é independentemente substituído com oxo, T⁴-R⁵ ou V-Z-R⁵;

cada nitrogênio de anel substituível do Anel D e do Anel
25 D' é independentemente substituível com -R⁴;

cada T, T³ e T⁴ é independentemente uma cadeia de alquilideno C₁₋₄ ou está ausente;

Z é uma cadeia de alquilideno C₁₋₄ ou está ausente;

L é -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-,
30 -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-,

-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶),
 -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
 5 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, ou
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

T² está independentemente ausente ou é uma cadeia de
 alquilideno C₁₋₁₀, onde até seis unidades C da cadeia de
 alquilideno são opcionalmente substituídas com -O-,

10 -C(=O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-, ou -N(R⁴)-; T² é
 opcionalmente substituído com 0-6 grupos J^T;

R² e R^{2'} são independentemente -R, -T-W-R⁶ ou R⁸ ou R² e
 R^{2'} são considerados em conjunto com seus átomos
 intervenientes para formar um anel fundido, de 5 a 8

15 membros, insaturado ou parcialmente insaturado, tendo de
 0-3 heteroátomos de anel selecionados de hidrogênio,
 oxigênio ou enxofre, onde cada carbono de anel
 substituível de dito anel fundido formado por R² e R^{2'} é
 independentemente substituído com halo, oxo, -CN, -NO₂,

20 -R⁷ ou -V-R⁶ e cada nitrogênio de anel substituível de
 dito anel formado por R² e R^{2'} é independentemente
 substituído com R⁴;

R⁵ é -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, COCH₂COR,
 -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂,

25 -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂,
 -N(R⁴)SO₂R, ou -OC-(=O)N(R⁷)₂;

cada R é hidrogênio, um grupo alifático C₁₋₁₀, um anel de
 arila C₆₋₁₀, um anel de heteroarila tendo de 5-10 átomos
 30 de anel, ou um anel de heterociclila tendo de 4-10 átomos
 de anel, o anel de heteroarila ou heterociclila tendo de
 1-4 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio,
 oxigênio, ou enxofre, o grupo alifático e cada R sendo
 opcionalmente substituído com 0-6 R⁹;

35 cada R⁴ é -R⁷, -COR⁷, -CO₂(alifático C₁₋₆ opcionalmente
 substituído), -CON(R⁷)₂, ou -SO₂R⁷;

V é -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-,

- $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$,
5 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, ou
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
W é $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2$,
10 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ou $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;
15 cada R^6 é independentemente hidrogênio ou alifático C_{1-6}
opcionalmente substituído com 0-3 J^6 ; ou dois grupos R^6
no mesmo átomo de nitrogênio são tomados conjuntamente
com o átomo de nitrogênio para formar um anel de
heterociclila ou heteroarila de 4-8 membros; onde dito
20 anel de heterociclila ou heteroarila é opcionalmente
substituído com 0-4 J^6 ;
cada R^7 é independentemente hidrogênio; alifático C_{1-6} ; um
heteroarila de 5 membros contendo de 0-4 heteroátomos
selecionados de O, N, ou S; ou fenila; cada R^7 é
25 opcionalmente substituído com 0-3 J^7 ; ou dois R^7 no mesmo
nitrogênio são tomados conjuntamente com o nitrogênio
para formar um anel de heterociclila ou heteroarila de 4
a 8 membros opcionalmente substituído; onde dito anel de
heterociclila ou heteroarila é opcionalmente substituído
30 com 0-4 J^7 ;
cada R^8 é halogênio, $-\text{CN}$, ou $-\text{NO}_2$;
cada R^9 é $-\text{R}'$, $-\text{halo}$, $-\text{OR}'$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{COCOR}'$,
 $\text{COCH}_2\text{COR}'$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$,
 $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{COR}'$,
35 $-\text{N}(\text{R}')\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{CON}(\text{R}')_2$;
 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{NN}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-$
 OR' , $=\text{NR}'$, ou $=\text{O}$;

cada R^{10} é um anel de heterociclila de 4 membros, contendo 1 heteroátomo selecionado de O, NR^{11} e S; cada R^{10} é opcionalmente substituído com 0-6 ocorrências de J; cada J e J^T é independentemente R, -halo, -OR, -C(=O)R,

5 -CO₂R, -COCOR, COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, =NN(R⁴)₂, =N-OR, =NR, =O, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, -OC(=O)N(R⁷)₂ ou -OP(=O)(OR["])₂; ou

10 cada J^6 e J^7 é independentemente NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄), halogênio, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄), ou halo alifático C₁₋₄; 2 grupos J ou J^T , no mesmo átomo ou em átomos diferentes,

15 juntamente com o(s) átomo(s) ao qual cada conjunto de átomos J ou J^T está ligado, formam um anel de 3 a 8 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado tendo de 0-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S-; onde 1-4 átomos de hidrogênio no anel formado pelos 2

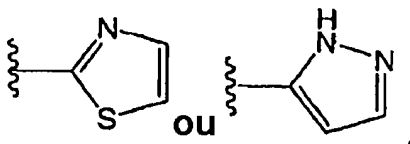
20 grupos J ou J^T é opcionalmente substituído com halo, alquila C₁₋₃, ou -O(alquila C₁₋₃); sendo que dito alquila C₁₋₃ é opcionalmente substituído com 1-3 flúor; ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo no anel formado pelos 2 grupos J ou J^T são opcionalmente substituídos com

25 oxo; cada R^{11} é -R⁷, -COR⁷, -CO₂(alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído), -CON(R⁷)₂, ou -SO₂R⁷; cada R⁷ é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente substituído com 0-4

30 ocorrências de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halogênio, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), CONH₂, CONH(alifático C₁₋₄), CON(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄), ou halo alifático C₁₋₄; ou dois R⁷, juntamente com o(s) átomo(s)

35 ao qual estão ligados, formam =O, um carbociclila ou heterociclila de 3-6 membros opcionalmente substituído; cada R["] é independentemente H ou alquila C₁₋₂.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de Ht ser



onde cada anel é opcionalmente e independentemente substituído com R^2 e $R^{2'}$.

5 3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de Q ser -S-.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de Q ser
10 -O-.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado pelo fato de R^2 ser H ou alifático C_{1-6} opcionalmente substituído.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 1-5, caracterizado pelo fato de R^x ser H, halogênio, $-NO_2$, ou $-CN$.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de R^x ser H ou F.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7,
20 caracterizado pelo fato de R^x ser H.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, caracterizado pelo fato de R^y ser T^2 - R^{10} .

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9,
25 caracterizado pelo fato de T^2 estar ausente.

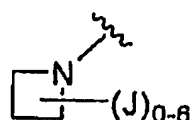
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizado pelo fato de R^y ser L-Z- R^{10} .

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11,
30 caracterizado pelo fato de L ser O, $-N(R^6)-$ ou S.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, caracterizado pelo fato de Z estar ausente.

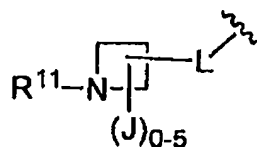
14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de R^{10} ser azetidina opcionalmente substituída.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizado pelo fato de R^Y ser representado pela fórmula i:



i.

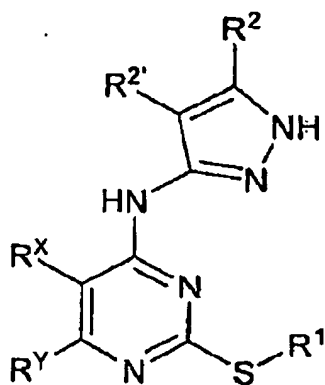
16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizado pelo fato de R^Y ser representado pela fórmula ii-a:



ii-a.

10

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula Ia:

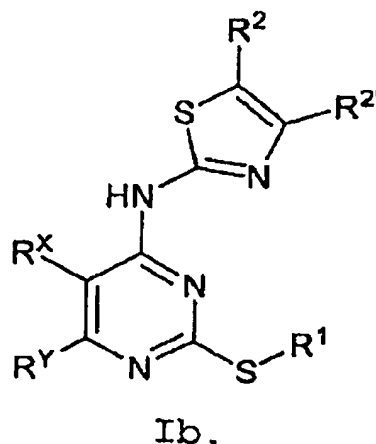


Ia.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, caracterizado pelo fato de ser

15

representado pela fórmula Ib:



19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 ou 18, caracterizado pelo fato de $R^{2'}$ ser H ou alifático C_{1-3} opcionalmente substituído.
- 5 20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de $R^{2'}$ ser H.
21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17-20, caracterizado pelo fato de R^2 ser H ou alifático C_{1-3} opcionalmente substituído.
- 10 22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, caracterizado pelo fato de o Anel D ser um anel de arila ou heteroarila monocíclico de 5-6 membros; e o Anel D ser fundido com o Anel D'.
23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de o Anel D-D' ser naftila, benzimidazol, quinolina, ou isoquinolina.
- 15 24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, caracterizado pelo fato de o Anel D ser um anel de arila ou heteroarila monocíclico de 5-6 membros; e sendo que D não é fundido com D'.
- 20 25. Composto, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de o Anel D ser fenila.
26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o Anel D ser monosubstituído
- 25 na posição 4 com T^4-R^5 ou $V-Z-R^5$.
27. Composto, de acordo com a reivindicação 26,

caracterizado pelo fato de o Anel D ser opcionalmente substituído na posição 4 com V-Z-R⁵.

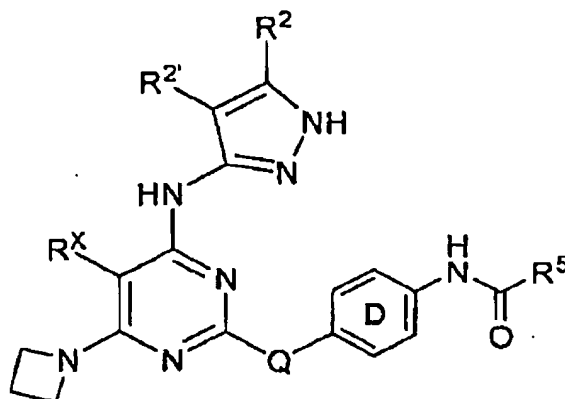
28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de V ser -N(R⁶)CO-, -C(O)N(R⁶), -O-, -N(R⁶)- ou -N(R⁶)SO₂-.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de V ser -N(R⁶)CO, ou -C(O)N(R⁶)-.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26-29, caracterizado pelo fato de Z ser uma cadeia de alquilideno C₁₋₄.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26-29, caracterizado pelo fato de Z estar ausente.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula II-a:



II-a

onde R², R^{2'}, R^X e Q são conforme definido na reivindicação 1;

O Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros contendo de 1-2 heteroátomos selecionados de O, N, ou S; e R⁵ é um arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituído com R⁹.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o Anel D ser fenila.

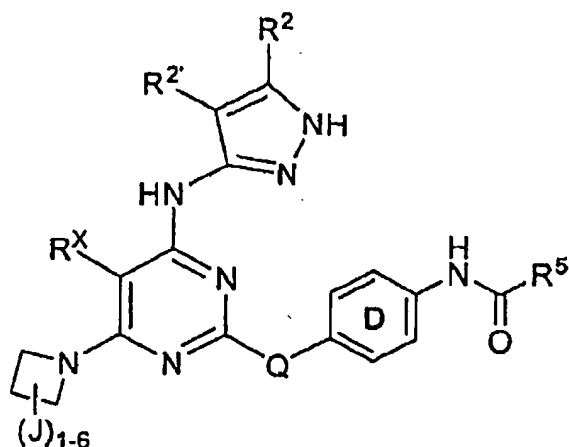
34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 ou 33, caracterizado pelo fato de R⁵

ser fenila opcionalmente substituído com R⁹.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de dito fenila ser substituído na posição orto com R⁹.

5 36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de R⁹ ser halogênio, CF₃, alquila C₁₋₃, -S-(alquila C₁₋₃), ou OCF₃.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula
10 II-b:



II-b;

onde

R², R^{2'}, R^X, Q, e J são conforme definido na reivindicação 1,

o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros, contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e
15 R⁵ é arila C₆₋₁₀ opcionalmente substituído com R⁹.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de o Anel D ser fenila.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações 37 ou 38, caracterizado pelo fato de R⁵ ser fenila opcionalmente substituído com R⁹.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de dito fenila ser substituído na posição orto com R⁹.

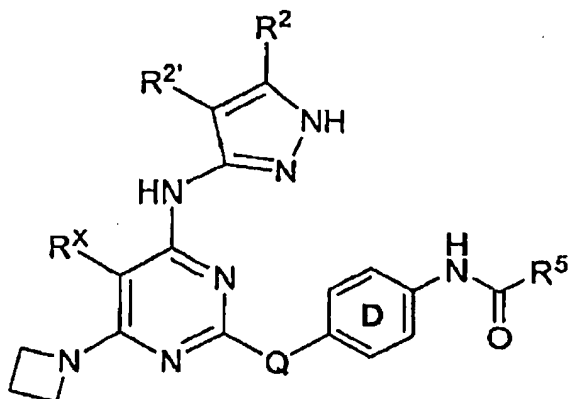
25 41. Composto, de acordo com a reivindicação 40,

caracterizado pelo fato de R^9 ser halogênio, CF_3 , alquila C_{1-3} , -S-(alquila C_{1-3}) ou OCF_3 .

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 ou 40, caracterizado pelo fato de J ser alquila C_{1-4} , alquila C_{3-6} O(alquila C_{1-34}), OH, CN ou F.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de J ser CH_3 , OCH_3 , $O(CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, OH, CN, ou F.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula II-c:



II-c;

onde

R^2 , $R^{2'}$, R^X , e Q são conforme definido na reivindicação 1, o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros, contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R^5 é um alquila C_{1-6} ou cicloalifático C_{3-6} opcionalmente substituído com R^9 .

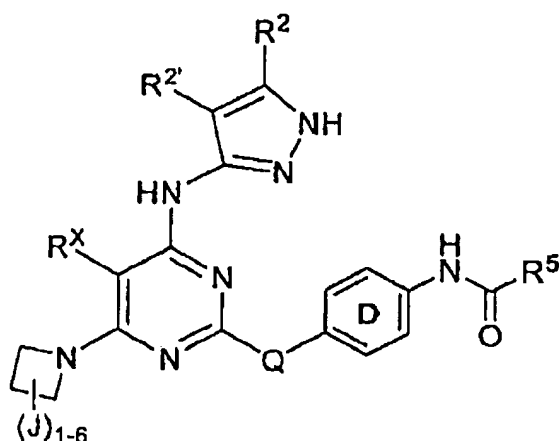
45. Composto, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de o Anel D ser fenila.

46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 ou 45, caracterizado pelo fato de R^5 ser alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com 1-6 halogênio.

47. Composto, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de R^5 ser alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com 1-3 halogênio.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 ou 47, caracterizado pelo fato de dito halogênio ser fluoro.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula II-d:



II-d;

onde:

R², R^{2'}, R^X, Q e J são conforme definido na reivindicação 1,

o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros, contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R⁵ é um alquila C₁₋₆ ou cicloalifático C₃₋₆, sendo que dito alquila C₁₋₆ ou cicloalifático C₃₋₆ é opcionalmente substituído com 0-6 R⁹.

50. Composto, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de R⁵ ser opcionalmente substituído com 1-6 halogênio ou um grupo CF₃.

51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 ou 50, caracterizado pelo fato de a azetidina da fórmula II-d ser substituída com 1-2 grupos J, onde J é selecionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, halogênio, OH, OR, NH₂, NH(C₁₋₆)₂, CN ou um heterociclila de 4-7 membros contendo de 1-2 heteroátomos selecionados de O, N, e S.

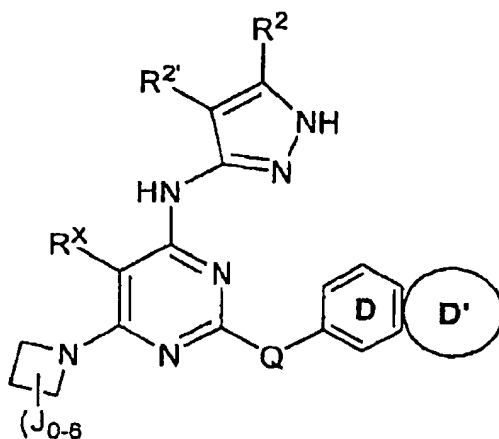
52. Composto, de acordo com a reivindicação 51,

caracterizado pelo fato de a azetidina da fórmula II-d ser substituída com 2 grupos J, onde J é selecionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, ou halogênio.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de J ser cicloalifático C₃.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 50-52, caracterizado pelo fato de dito halogênio de J ser F.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula II-e:



II-e;

onde:

R², R^{2'}, R^x, Q, J e o Anel D' são conforme definido na reivindicação 1,

15 o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros, contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R⁵ é um alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆ ou halogênio, sendo que dito alifático C₁₋₆ ou cicloalifático C₃₋₆ é opcionalmente substituído com halogênio.

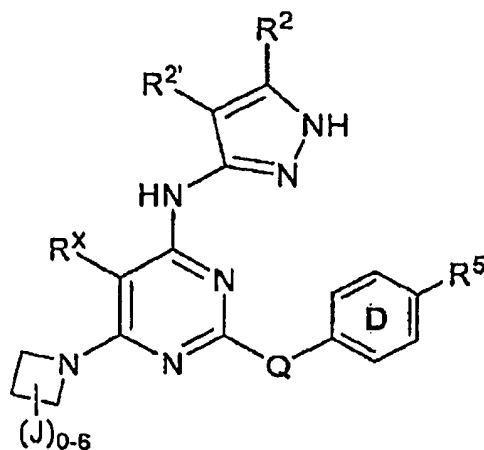
20 56. Composto, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de o Anel D' ser fenila, um heteroarila de 5-6 membros, ou um heterociclila de 5-6 membros, sendo que dito heteroarila ou heterociclila contém de 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S.

25 57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 ou 56, caracterizado pelo fato de a

azetidina da fórmula II-e ser substituída com 1-2 grupos J, onde J é selecionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, halogênio, OH, OR, NH₂, NH(C₁₋₆), N(C₁₋₆)₂, CN ou um heterociclila de 4-7 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N e S.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 55-57, caracterizado pelo fato de D-D' ser benzimidazol, isoquinolina, quinolina ou isoindolinona.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula



II-f;

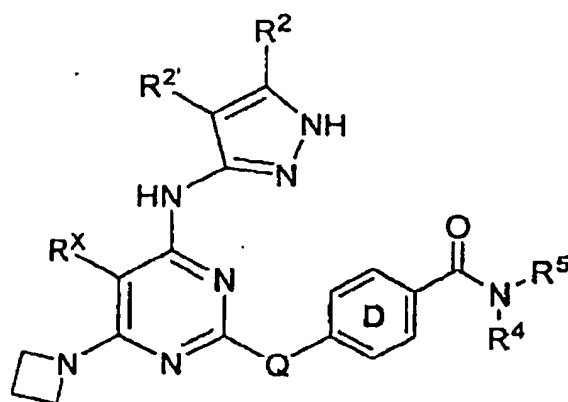
onde

R², R^{2'}, R^x, Q, e J são conforme definido na reivindicação 1,

15 o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros, contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R⁵ é um anel arila C₆₋₁₀, um anel heteroarila tendo de 5-10 átomos de anel, ou um anel heterociclila tendo de 4-10 átomos de anel, o anel de heteroarila ou heterociclila

20 tendo de 1-4 heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula II-g:



II-g;

onde R^2 , $R^{2'}$, R^X , Q , J e R^4 são conforme definido na reivindicação 1,

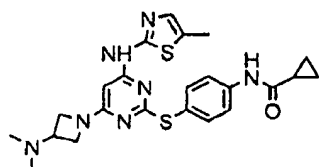
o Anel D é fenila ou um heteroarila de 6 membros, contendo 1-2 heteroátomos selecionados de O, N ou S; e R^5 é um alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com R^9 .

61. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-60, caracterizado pelo fato de Q ser O, -NR-, ou S.

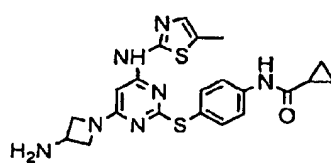
62. Composto, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de Q ser O ou S.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de Q ser S.

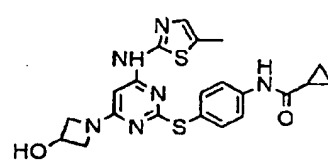
64. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pelos seguintes compostos:



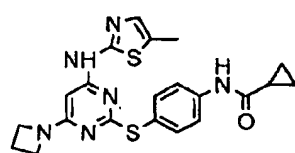
I-1



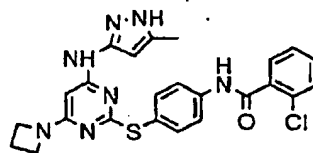
I-2



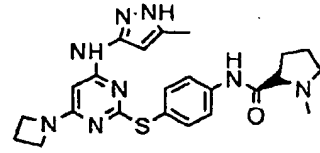
I-3



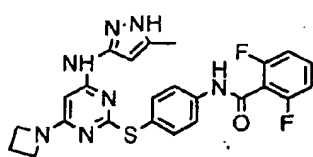
I-4



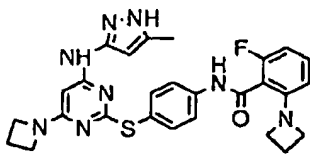
I-5



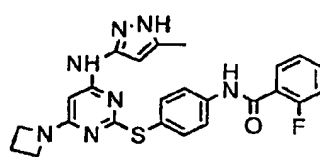
I-6



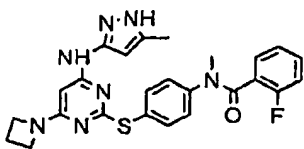
I-7



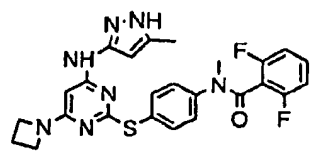
I-8



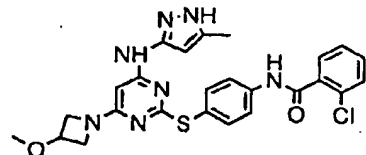
I-9



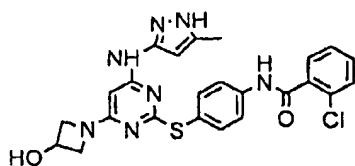
I-10



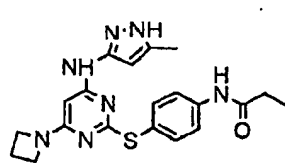
I-11



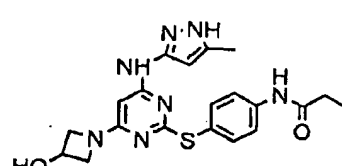
I-12



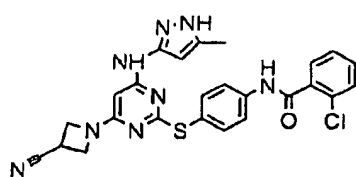
I-13



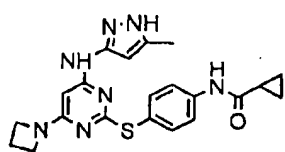
I-14



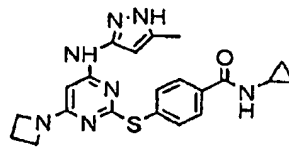
I-15



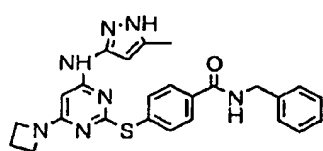
I-16



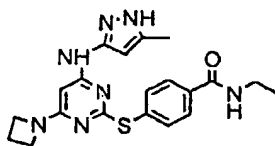
I-17



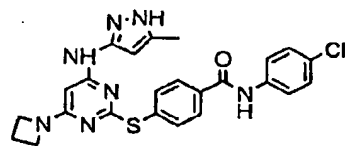
I-18



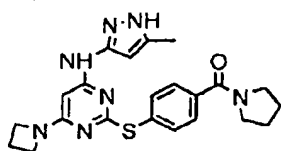
I-19



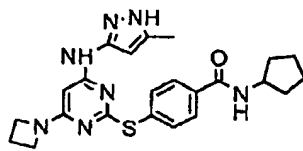
I-20



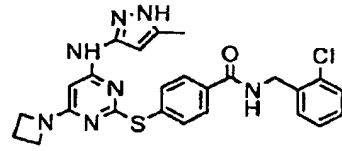
I-21



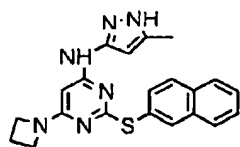
I-22



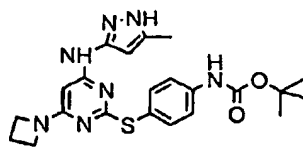
I-23



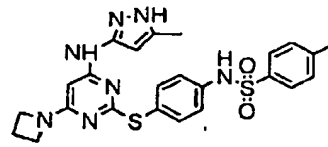
I-24



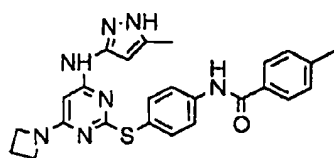
I-25



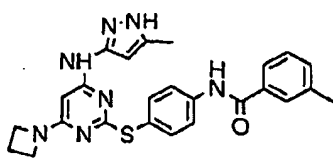
I-26



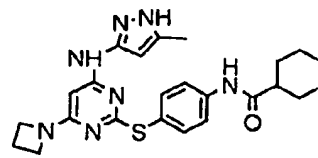
I-27



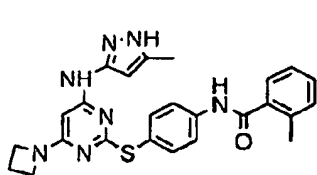
I-28



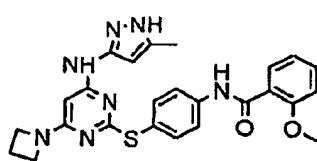
I-29



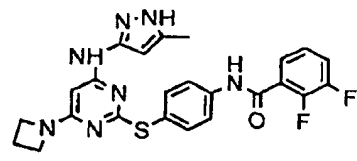
I-30



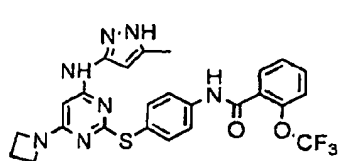
I-31



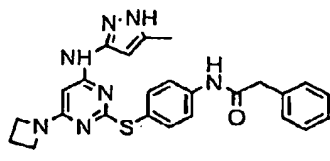
I-32



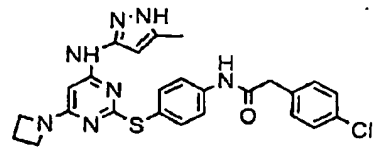
I-33



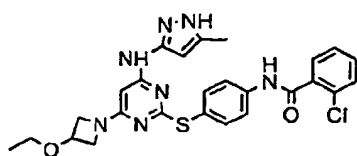
I-34



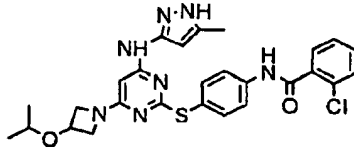
I-35



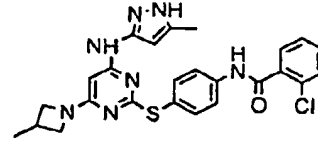
I-36



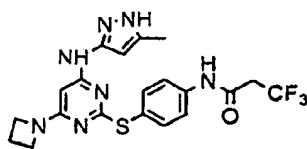
I-37



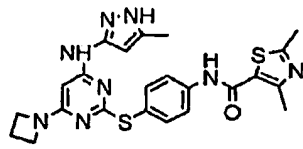
I-38



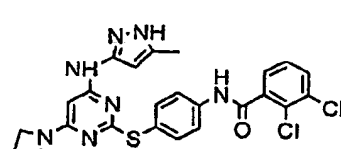
I-39



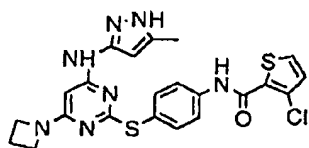
I-40



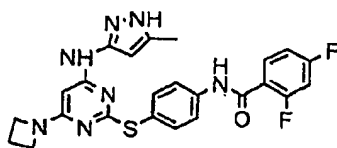
I-41



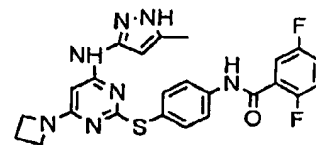
I-42



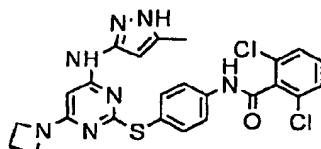
I-43



I-44



I-45

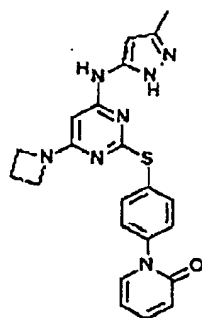


I-46.

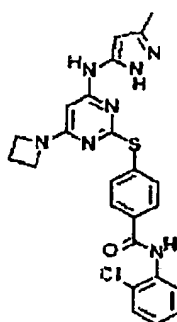
5

65. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pelos seguintes compostos:

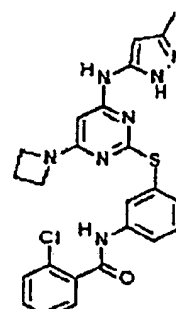
10



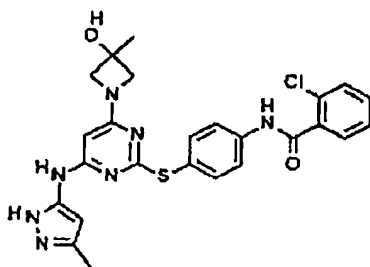
I-47



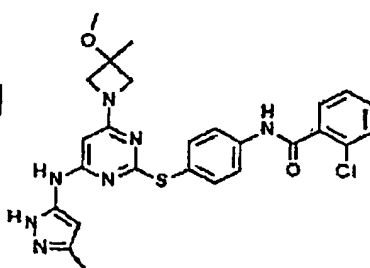
I-48



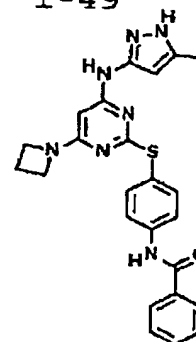
I-49



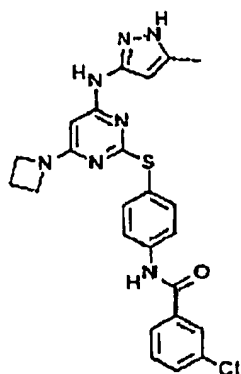
I-50



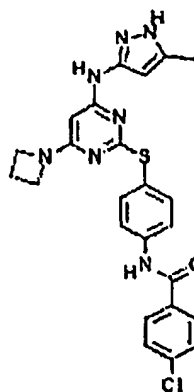
I-51



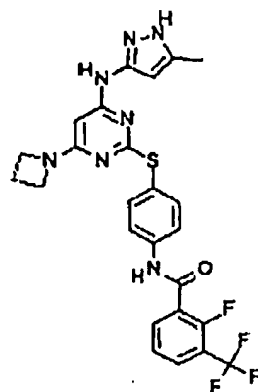
I-52



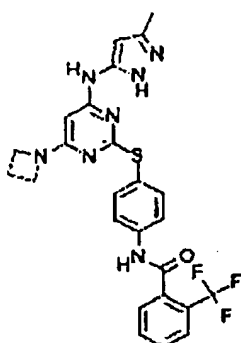
I-53



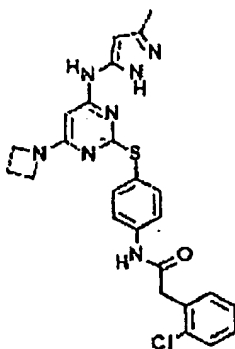
I-54



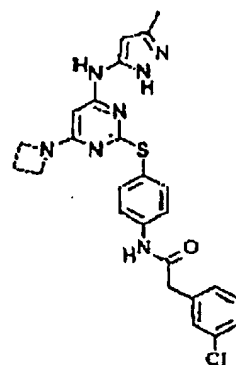
I-55



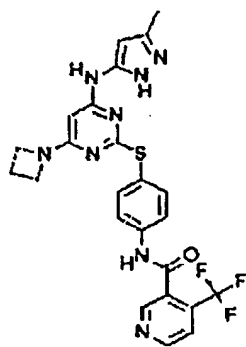
I-56



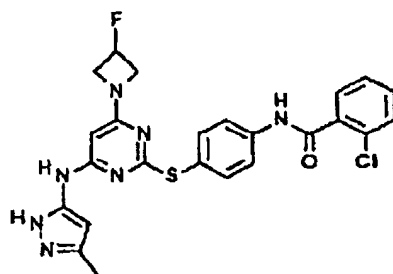
I-57



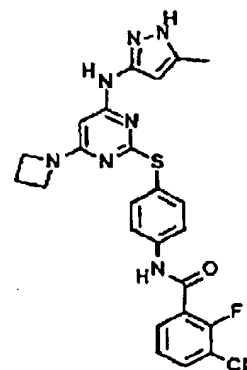
I-58



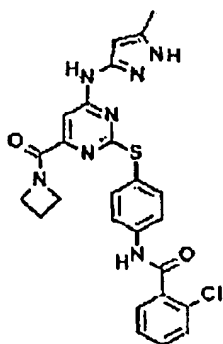
I-59



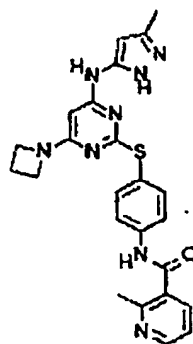
I-60



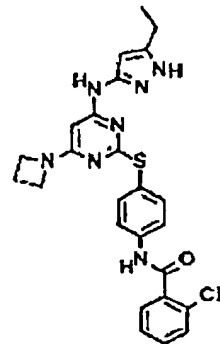
I-61



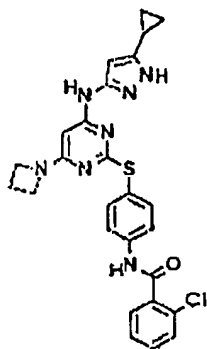
I-62



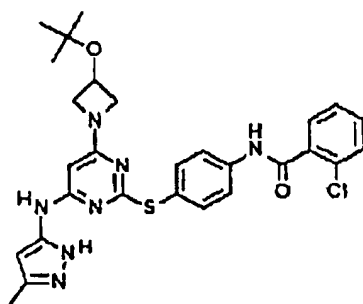
I-63



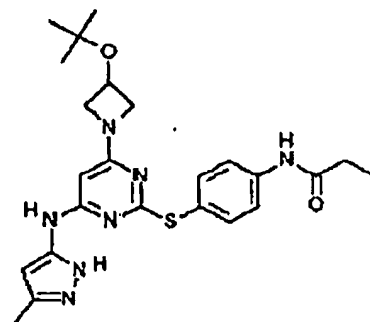
I-64



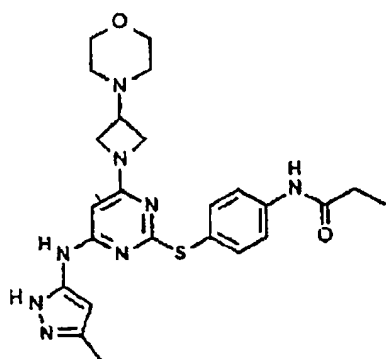
I-65



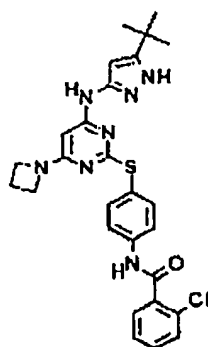
I-66



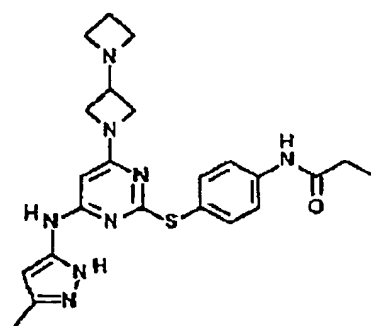
I-67



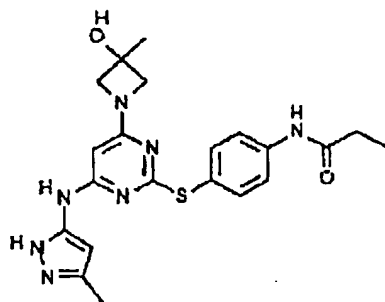
I-68



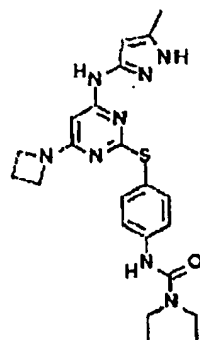
I-69



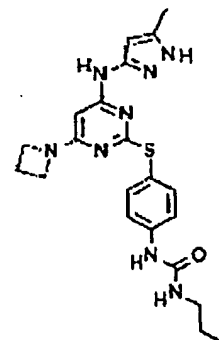
I-70



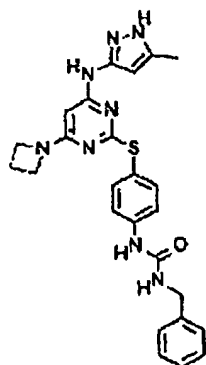
I-71



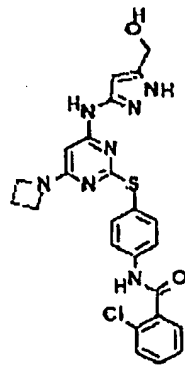
I-72



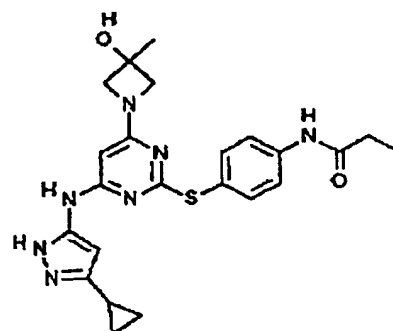
I-73



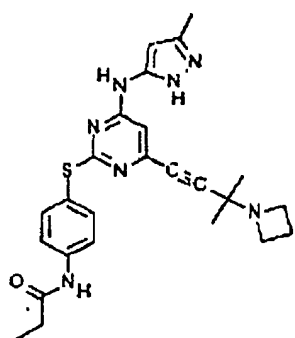
I-74



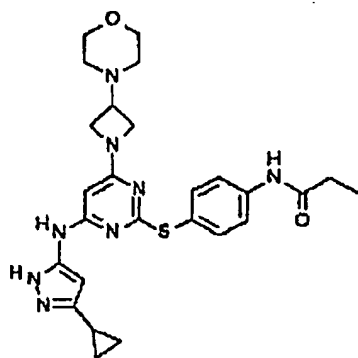
I-75



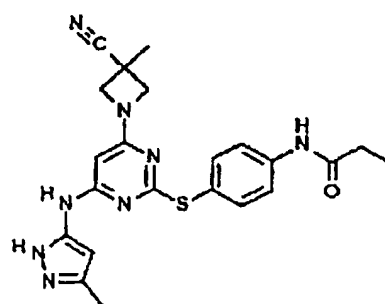
I-76



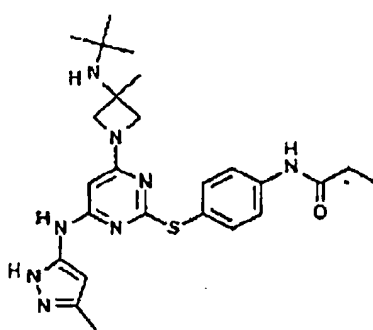
I-77



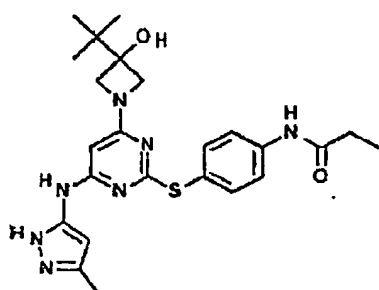
I-78



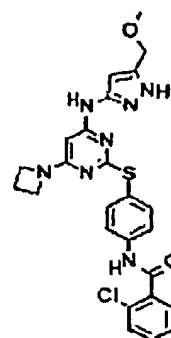
I-79



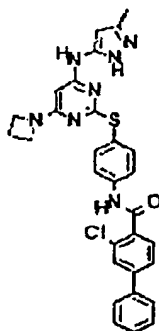
I-80



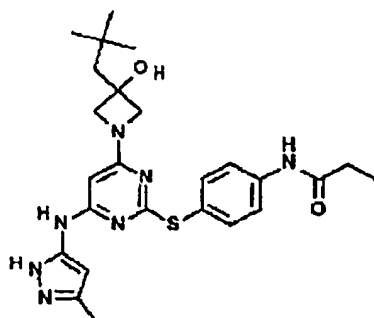
I-81



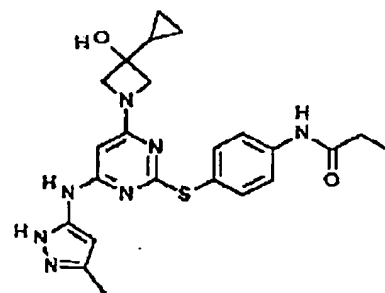
T-82



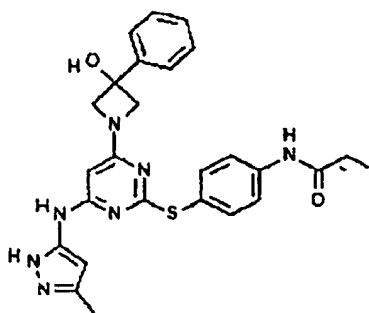
I-83



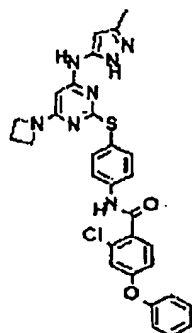
I-84



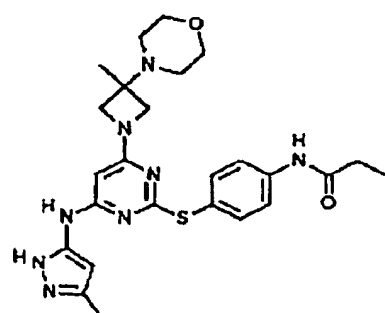
I-85



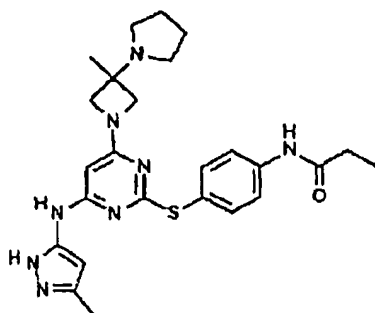
I-86



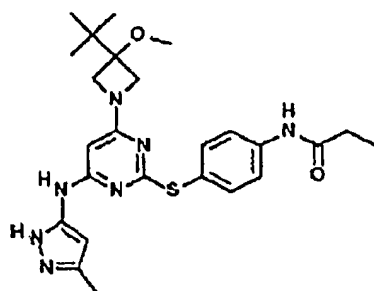
I-87



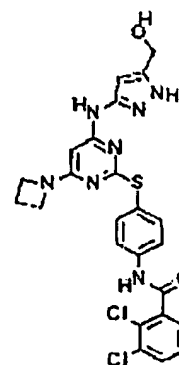
I-88



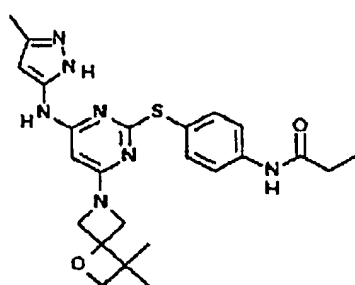
I-89



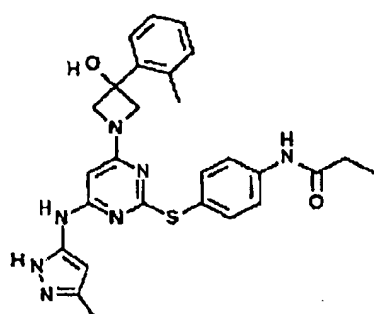
I-90



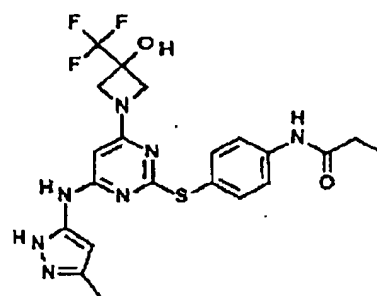
I-91



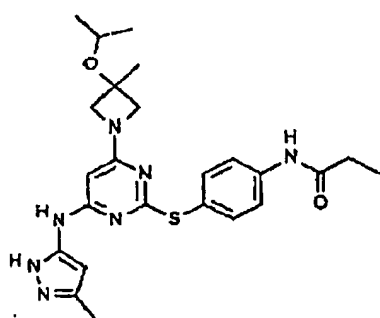
I-92



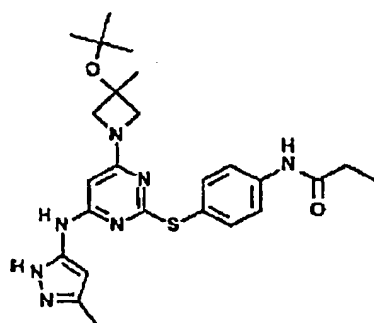
I-93



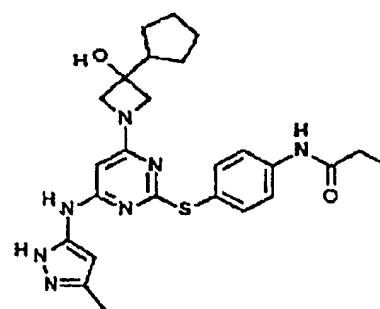
I-94



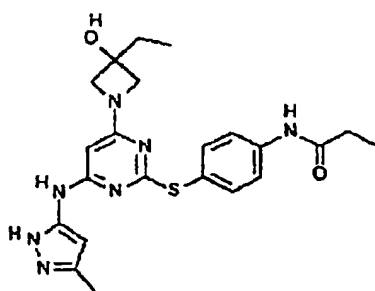
I-95



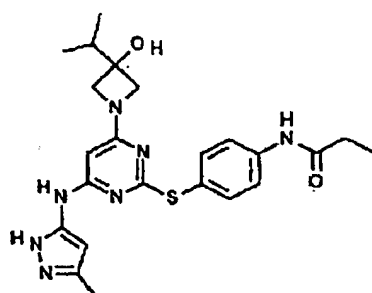
I-96



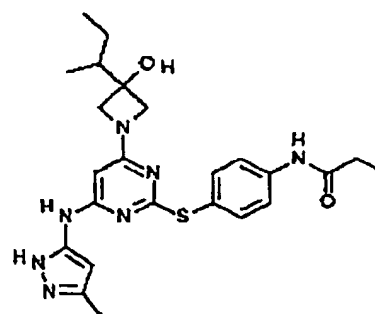
I-97



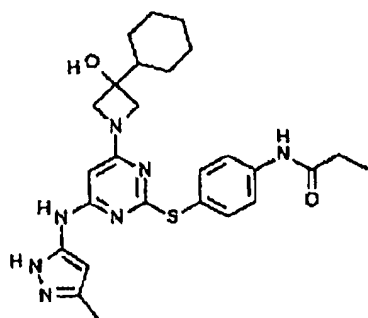
I-98



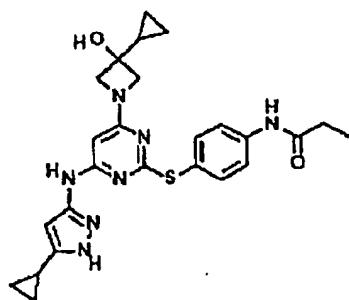
I-99



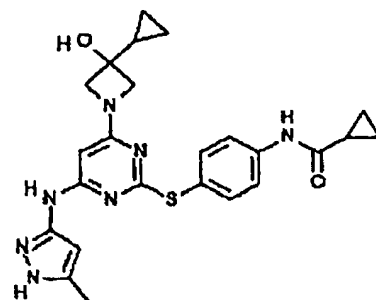
I-100



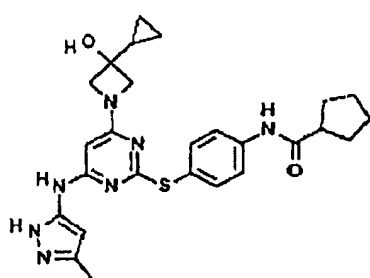
I-101



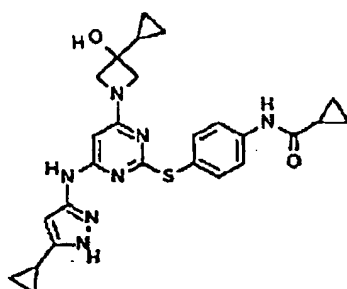
I-102



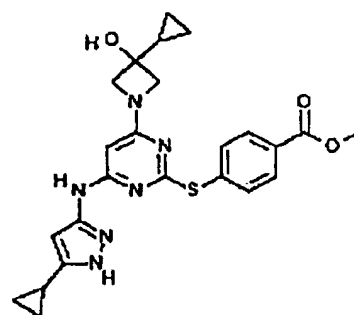
I-103



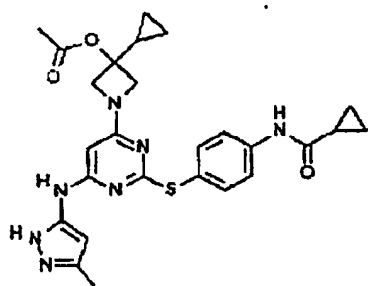
I-104



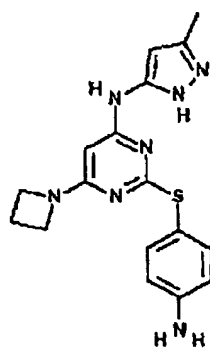
I-105



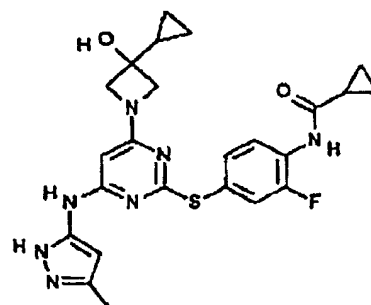
I-106



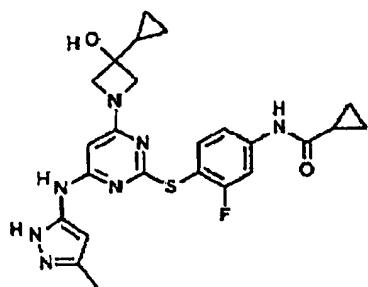
I-107



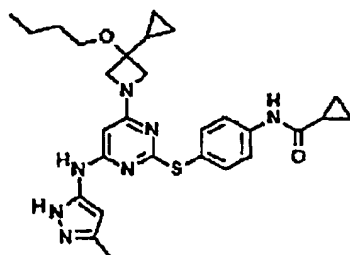
I-108



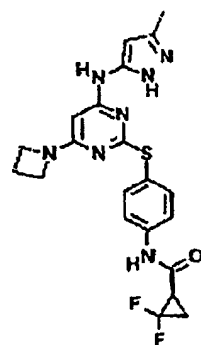
I-109



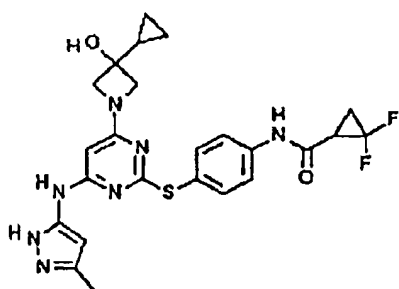
I-110



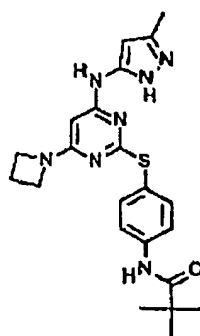
I-111



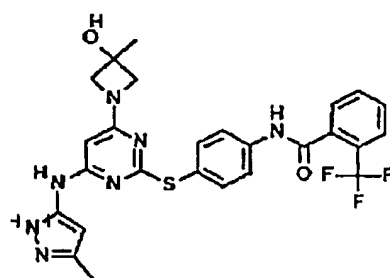
I-112



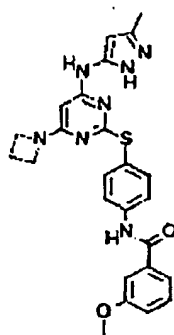
I-113



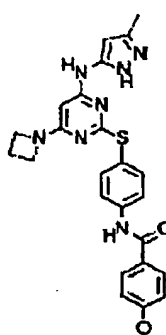
I-114



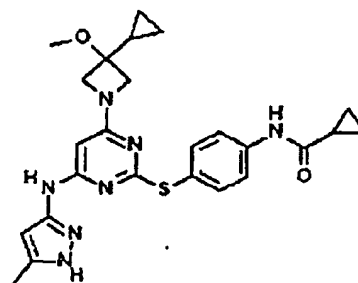
I-115



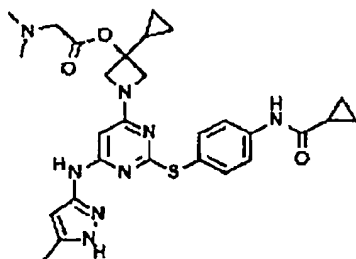
I-116



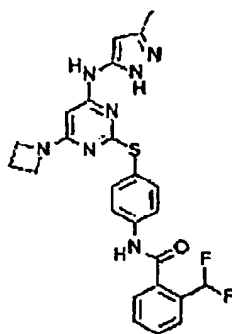
I-117



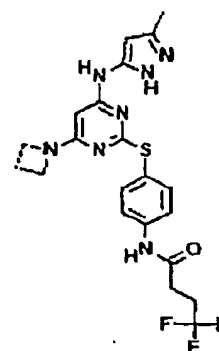
I-118



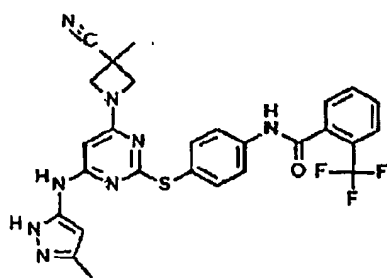
I-119



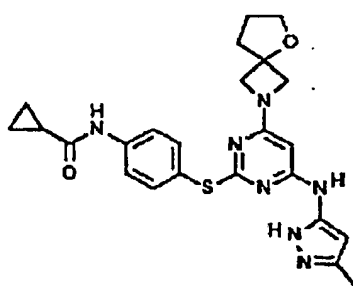
I-120



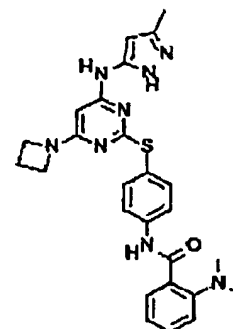
I-121



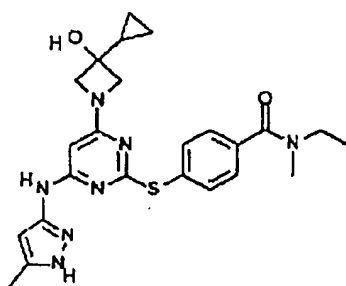
I-122



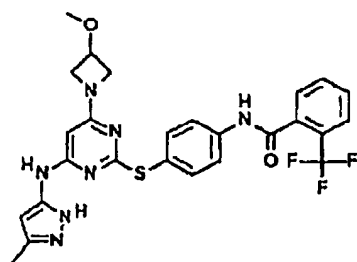
I-123



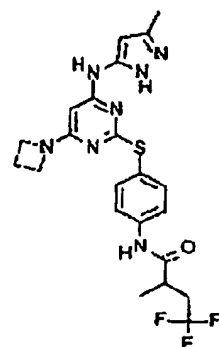
I-124



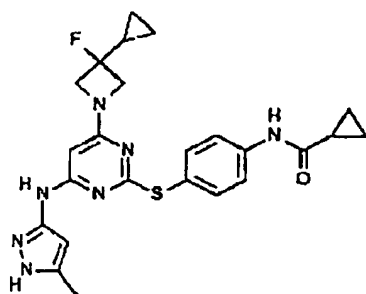
I-125



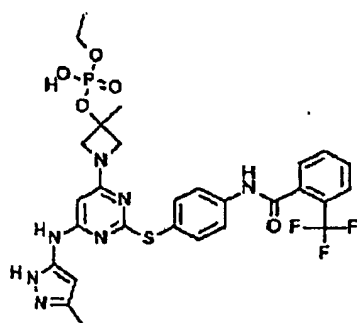
I-126



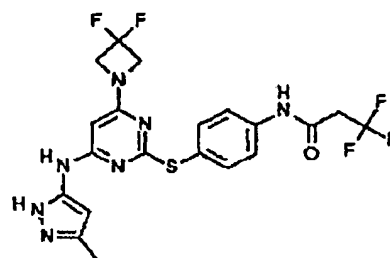
I-127



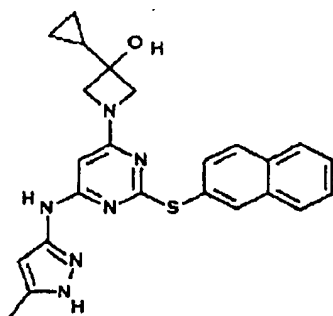
I-128



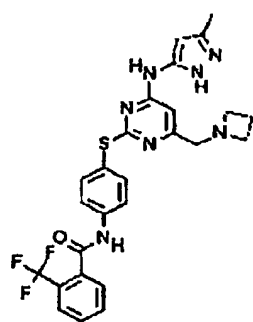
I-129



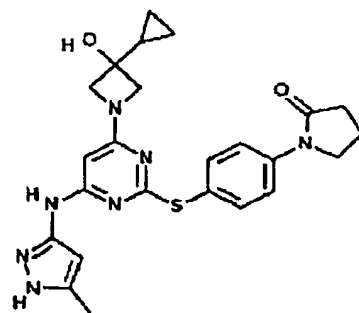
I-130



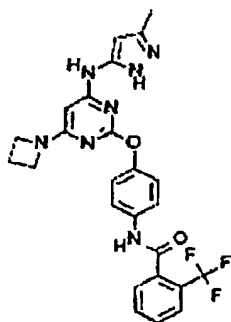
I-131



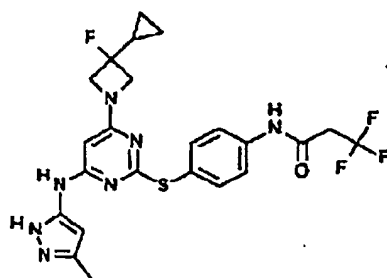
I-132



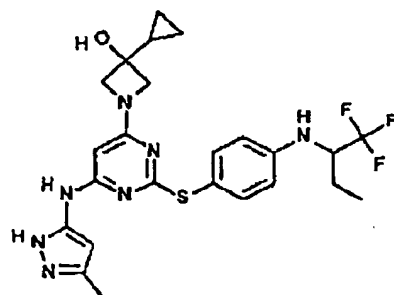
I-133



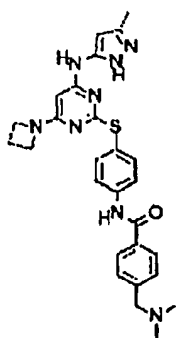
I-134



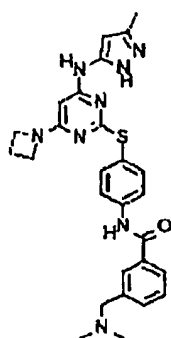
I-135



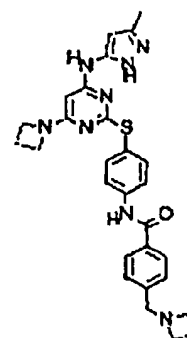
I-136



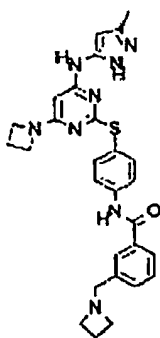
I-137



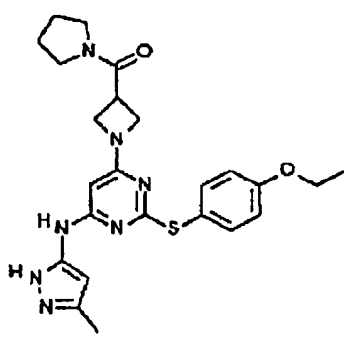
I-138



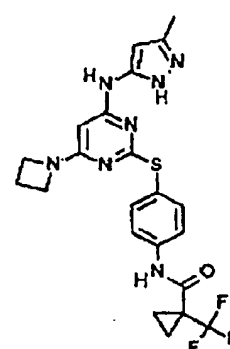
I-139



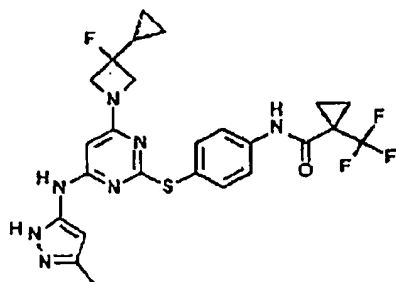
I-140



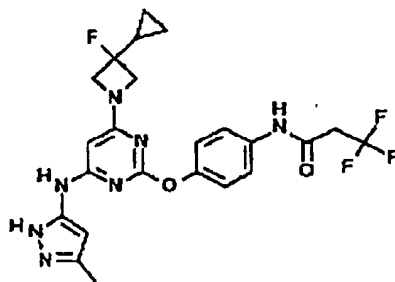
I-141



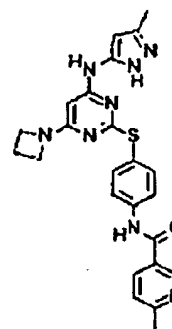
I-142



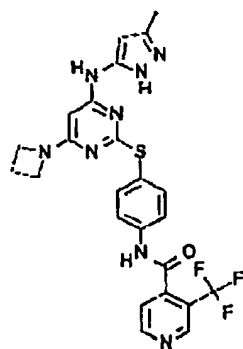
I-143



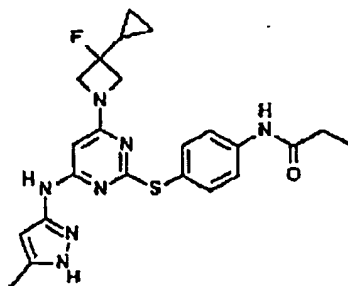
I-144



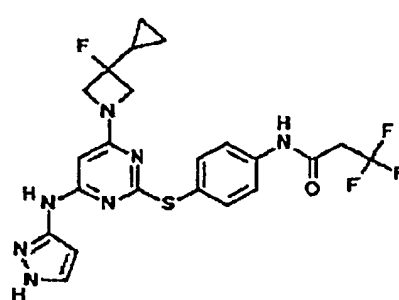
I-145



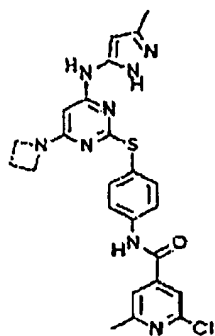
I-146



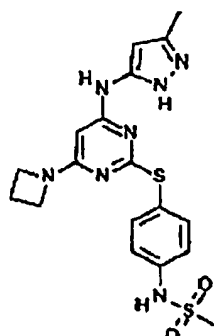
I-147



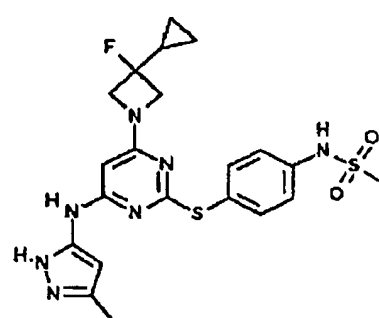
I-148



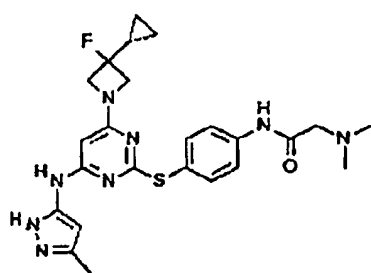
I-149



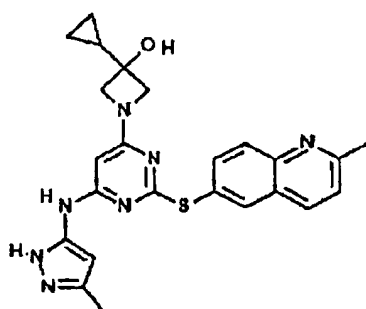
I-150



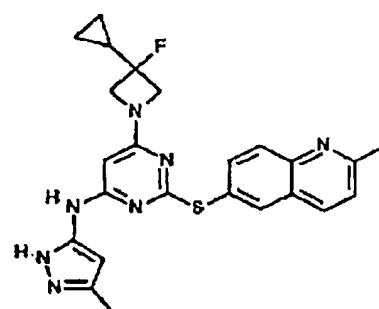
I-151



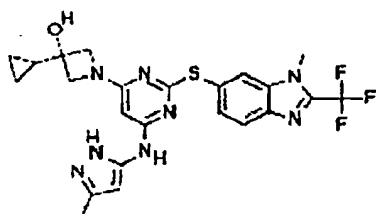
I-152



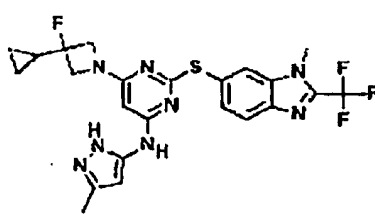
I-153



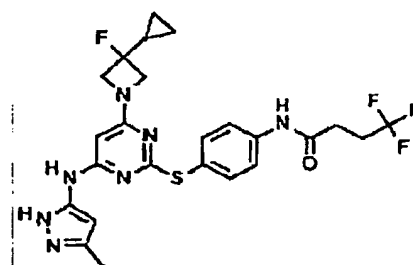
I-154



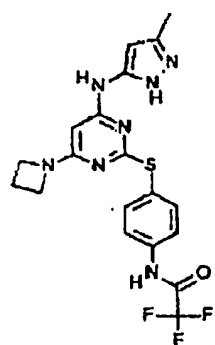
I-155



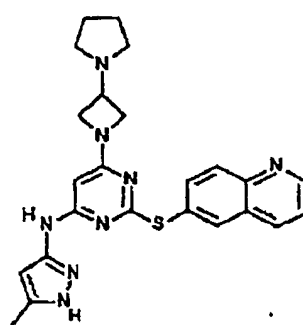
I-156



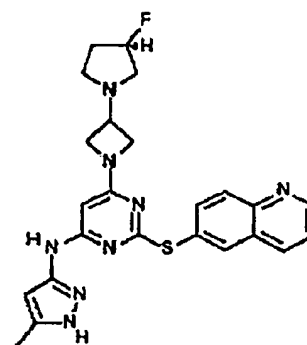
I-157



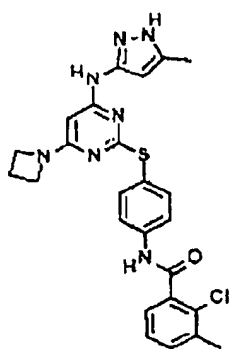
I-158



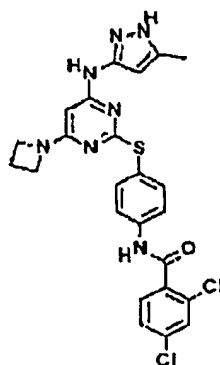
I-159



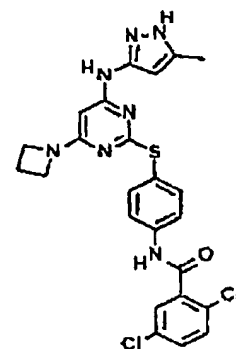
I-160



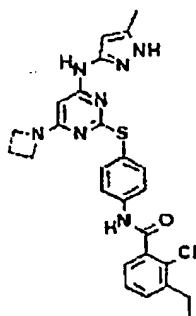
I-161



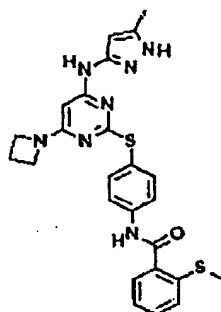
I-162



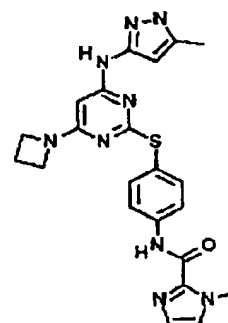
I-163



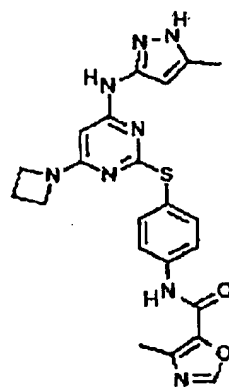
I-164



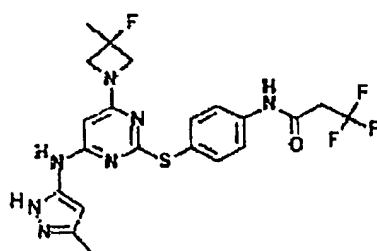
I-165



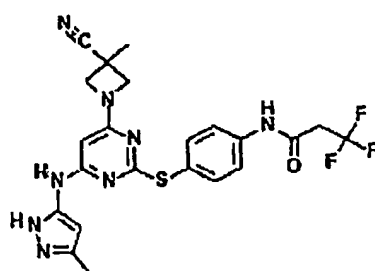
I-166



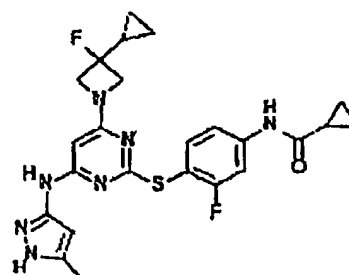
I-167



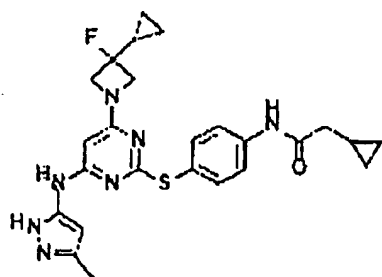
I-168



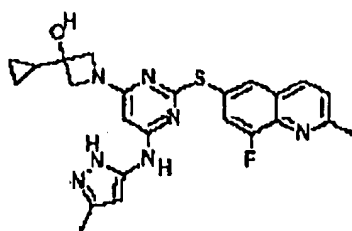
I-169



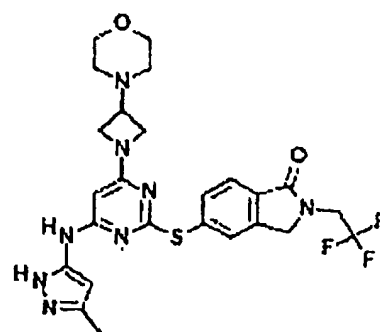
I-170



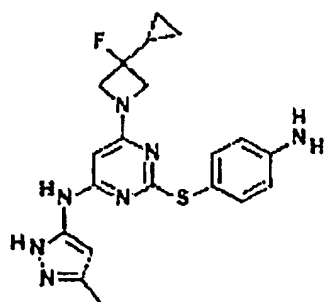
I-171



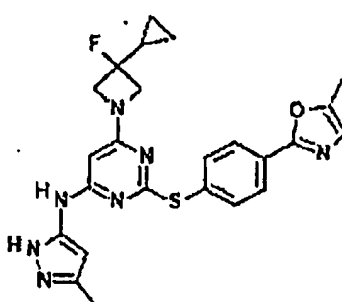
I-172



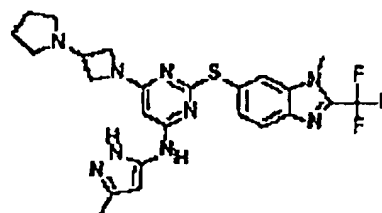
I-173



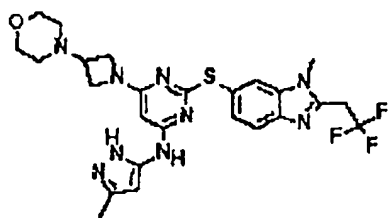
I-174



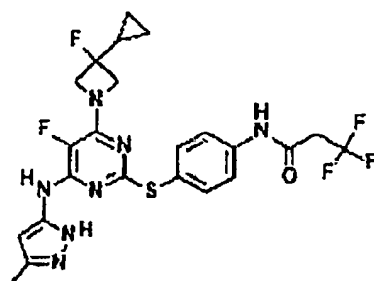
I-175



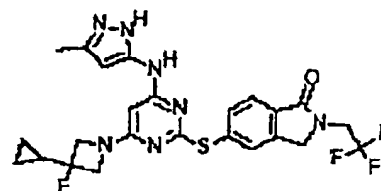
I-176



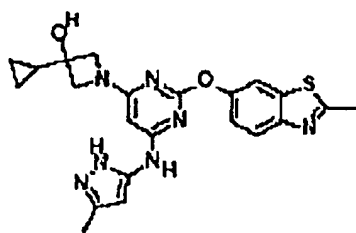
I-177



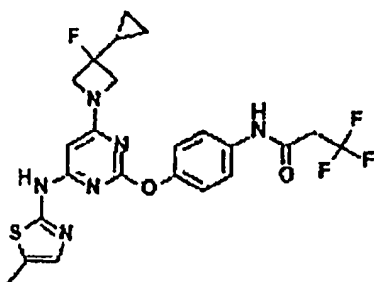
I-178



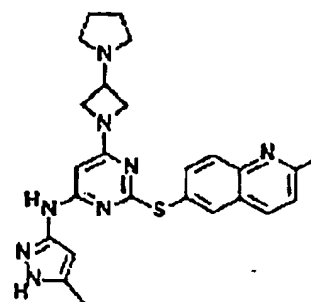
I-179



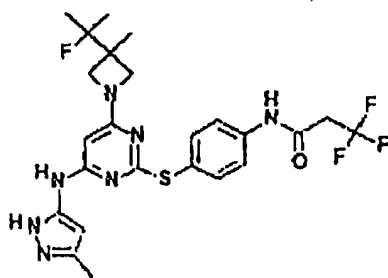
I-180



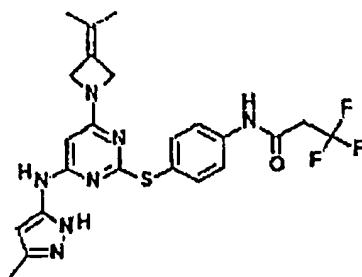
I-181



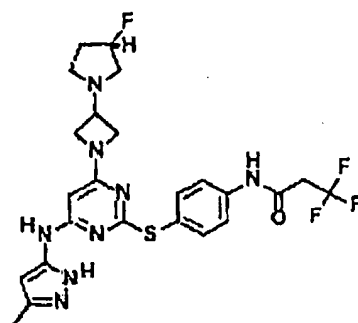
I-182



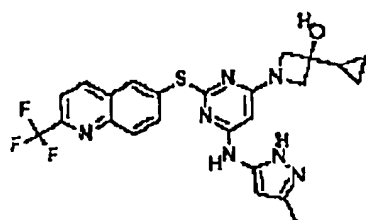
I-183



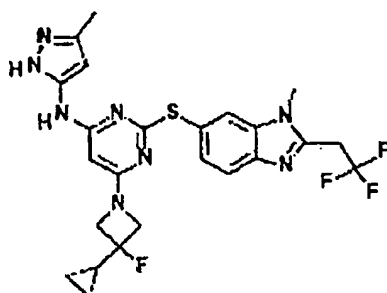
I-184



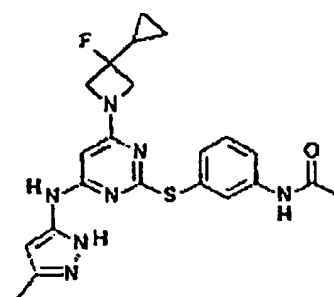
I-185



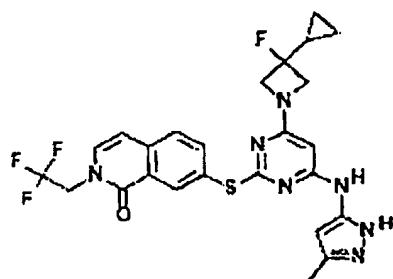
I-186



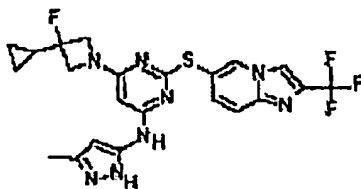
I-187



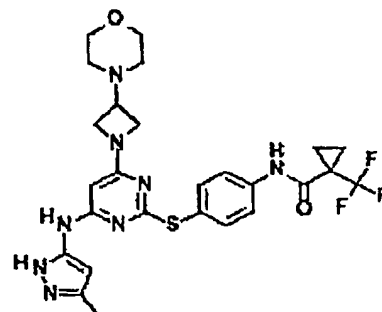
I-188



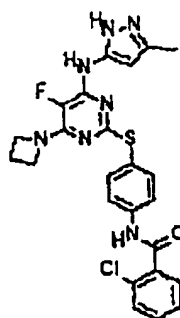
I-189



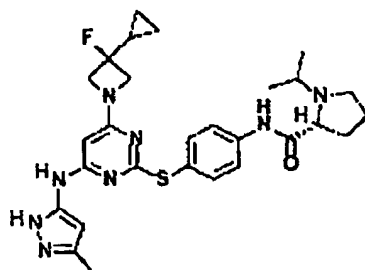
I-190



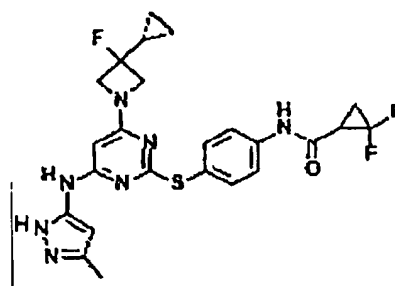
I-191



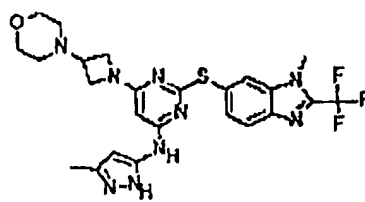
I-192



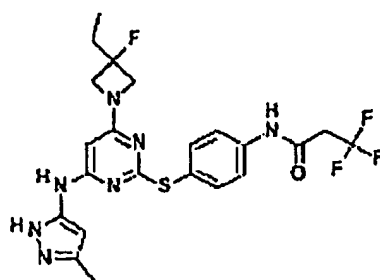
I-193



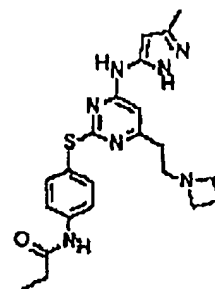
I-194



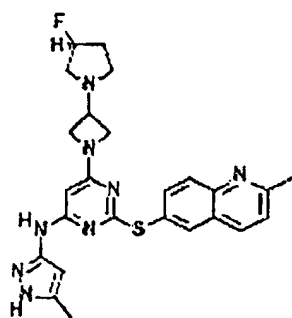
I-195



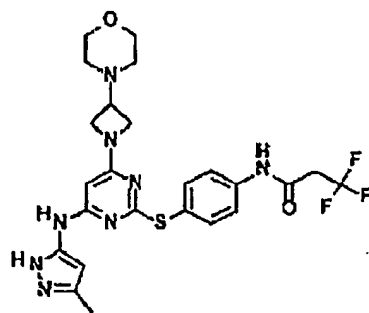
I-196



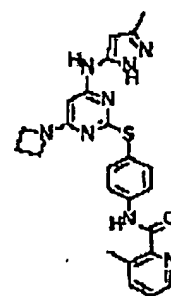
I-197



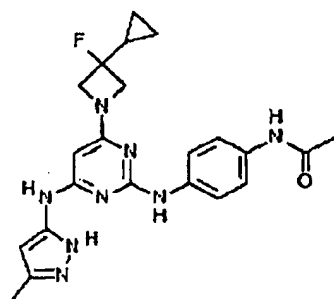
I-198



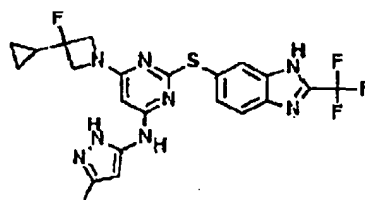
I-199



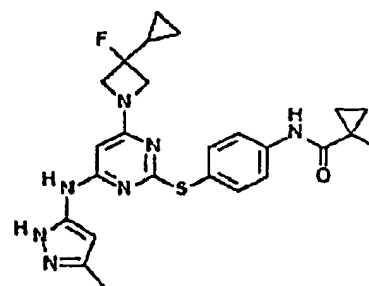
I-200



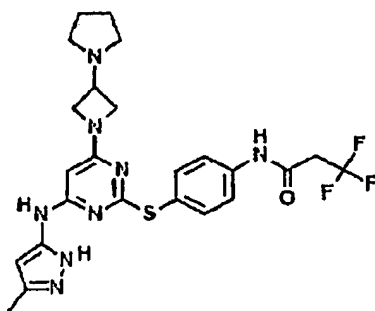
I-201



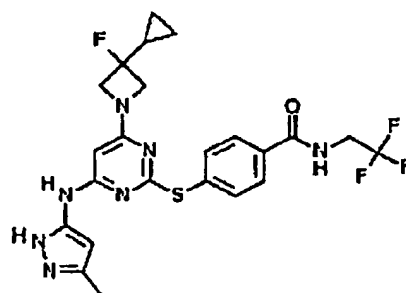
I-202



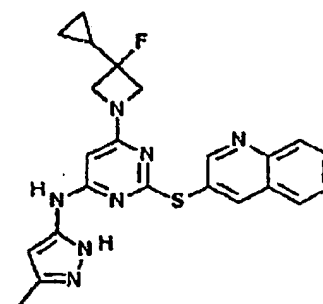
I-203



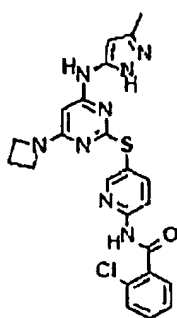
I-204



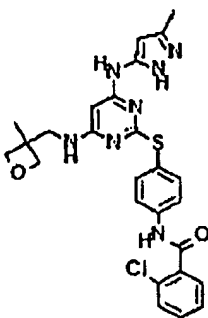
I-205



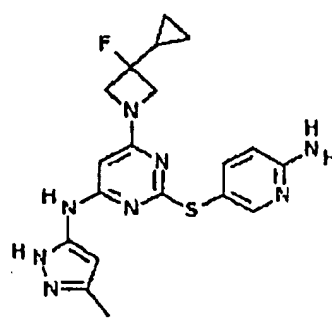
I-206



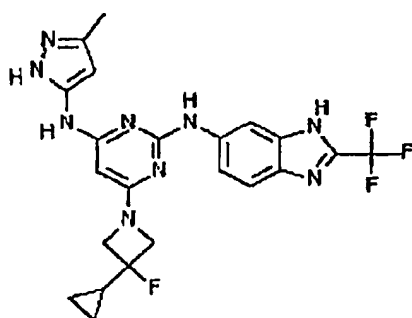
I-207



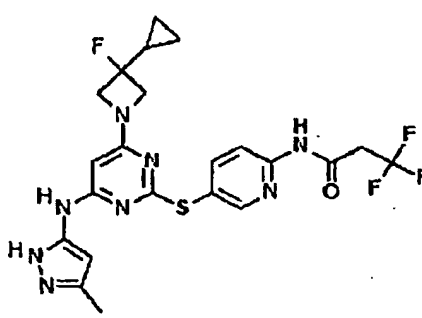
I-208



I-209



I-210



I-211.

66. Composição, caracterizada pelo fato de compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-65 e um portador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável.

5 67. Método para inibir a atividade da proteína Aurora quinase numa amostra biológica, caracterizado pelo fato de compreender contatar dita amostra biológica com um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-65.

10 68. Método para tratar um distúrbio proliferativo, num paciente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar a dito paciente um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-65.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, no qual
15 dito distúrbio proliferativo é selecionado de melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma, ou câncer selecionado de cólon, mama, gástrico, ovariano, cervical, pulmonar, do sistema nervoso central (SNC), renal, prostático, de bexiga, pancreático, cerebral (gliomas),

de cabeça e pescoço, renal, hepático, melanoma, sarcoma ou câncer de tireóide, num paciente necessitado de tal método, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito paciente um composto, conforme
5 definido em qualquer uma das reivindicações 1-65.

70. Método para tratar câncer num indivíduo, necessitado do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender a administração seqüencial ou a co-administração de um composto, conforme definido em qualquer uma das
10 reivindicações de 1-65, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e de outro agente terapêutico.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de dito agente terapêutico ser selecionado de taxanos, inibidores de bcr-abl, inibidores
15 de EGFR, agentes danificadores do DNA, e antimetabólitos.

72. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de dito agente terapêutico ser selecionado de Paclitaxel, Gleevec, dasatinibe, nilotinibe, Tarceva, Iressa, cisplatina, oxaliplatina,
20 carboplatina, antraciclinas, Arac e 5-FU.

73. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de dito agente terapêutico ser selecionado de camptotecina, doxorubicina, idarubicina, cisplatina, taxol, taxotere, vincristina, tarceva, o
25 inibidor de MEK, U0126, um inibidor de KSP, vorinostat, Gleevec, dasatinibe e nilotinibe.

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE
DA PROTEÍNA AURORA QUINASE NUMA AMOSTRA BIOLÓGICA,
MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PROLIFERATIVO E MÉTODO
5 PARA TRATAR CÂNCER".

A presente invenção refere-se a compostos úteis como
inibidores de proteínas quinase. A invenção também
provê composições farmacologicamente aceitáveis
compreendendo os compostos e métodos para utilizar os
10 compostos e composições no tratamento de diversas
doenças, condições e distúrbios. A invenção também
provê processos para preparar compostos da invenção.