

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 233/22 (2014.01) **C07D 235/12** (2014.01)
C07D 401/06 (2014.01) **C07D 401/10** (2014.01)
C07D 401/14 (2014.01) **C07D 409/10** (2014.01)
C07D 409/14 (2014.01) **C07D 413/14** (2014.01)
C07D 417/10 (2014.01) **A61K 31/4164**
(2014.01)
A61K 31/4178 (2014.01) **A61P 35/00**
(2014.01)

(22) Data de pedido: **2010.04.30**

(30) Prioridade(s): **2009.04.30 US 174293 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.03.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.03.26**
105/2014

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL **CH**
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED **GB**

(72) Inventor(es):

ANDREW JAMES WOODHEAD **GB**
ALISON JO-ANNE WOOLFORD **GB**
GIANNI CRESSARI **GB**
MILES STUART CONGREVE **GB**
STEVEN HOWARD **GB**

(74) Mandatário:

ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA
AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE IMIDAZOL E SEU USO COMO MODULADORES DE QUINASES
DEPENDENTES DE CICLINA**

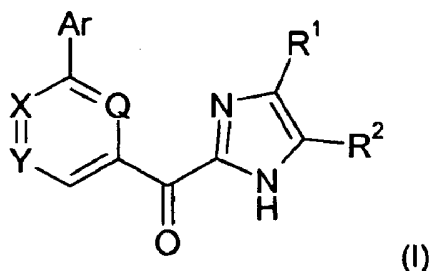
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DA FÓRMULA (I): E SEUS SAIS, TAUTÓMEROS, SOLVATOS OU N-ÓXIDOS; EM QUE EM QUE Q É CH OU N; X É N, N+-O- OU CR3; Y É N, N+-O- OU CR3A; R1 E R2 SÃO SELECIONADOS INDEPENDENTEMENTE A PARTIR DE HIDROGÉNIO E VÁRIOS SUBSTITUINTES TAL COMO DEFINIDO NAS REIVINDICAÇÕES; OU R1 E R2, EM CONJUNTO COM OS ÁTOMOS AOS QUAIS ESTÃO LIGADOS, LIGAM-SE PARA FORMAR UM ANEL AROMÁTICO OU NÃO AROMÁTICO CARBOCÍCLICO OU HETEROCÍCLICO DE 4 A 7 MEMBROS; R3 É SELECIONADO A PARTIR DE HIDROGÉNIO E VÁRIOS SUBSTITUINTES; E R3A É SELECIONADO A PARTIR DE HIDROGÉNIO E VÁRIOS SUBSTITUINTES, TAL COMO DEFINIDO NAS REIVINDICAÇÕES. TAMBÉM SÃO PROPORCIONADAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), PROCESSOS PARA A PRODUÇÃO DOS COMPOSTOS E AS UTILIZAÇÕES MÉDICAS DOS COMPOSTOS. OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) POSSUEM ATIVIDADE COMO INIBIDORES DE CDK QUINASSAS E SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO, INTER ALIA, DE DOENÇAS PROLIFERATIVAS TAIS COMO O CANCRO.

RESUMO

"DERIVADOS DE IMIDAZOL E SEU USO COMO MODULADORES DE QUINASES DEPENDENTES DE CICLINA"

A invenção refere-se a compostos da fórmula (I):



e seus sais, tautômeros, solvatos ou N-óxidos; em que em que Q é CH ou N; X é N, N⁺-O⁻ ou CR³; Y é N, N⁺-O⁻ ou CR^{3a}; R¹ e R² são selecionados independentemente a partir de hidrogénio e vários substituintes tal como definido nas reivindicações; ou R¹ e R², em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático ou não aromático carbocíclico ou heterocíclico de 4 a 7 membros; R³ é selecionado a partir de hidrogénio e vários substituintes; e R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio e vários substituintes, tal como definido nas reivindicações. Também são proporcionadas composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula (I), processos para a produção dos compostos e as utilizações médicas dos compostos. Os compostos de fórmula (I) possuem atividade como inibidores de CDK quinases e são úteis no tratamento, *inter alia*, de doenças proliferativas tais como o cancro.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE IMIDAZOL E SEU USO COMO MODULADORES DE QUINASES DEPENDENTES DE CICLINA"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a compostos que inibem ou modulam as Quinases Dependentes de Ciclina (CDK), ao uso dos compostos no tratamento ou profilaxia de estados de doença ou condições mediadas pelas quinases, a composições farmacêuticas contendo os compostos, a processos para a preparação das mesmas e a novos intermediários químicos.

Antecedentes da invenção

As proteínas quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controlo de uma ampla variedade de processos de transdução de sinal dentro da célula (Hardie, G. e Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I e II, Academic Press, San Diego, CA). As quinases podem ser categorizadas em famílias pelos substratos que fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Foram identificados motivos de sequências que geralmente correspondem a cada uma destas famílias de quinase (por exemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton, et al., *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

As proteínas quinases podem ser caracterizadas pelos seus mecanismos de regulação. Estes mecanismos incluem, por exemplo, autofosforilação, transfosforilação por outras quinases, interações proteína-proteína, interações proteína-lípido e interações proteína-polinucleótidos. Uma proteína quinase individual pode ser regulada por mais do que um mecanismo.

As quinases regulam muitos processos celulares diferentes, incluindo, mas não limitado a, proliferação, diferenciação, apoptose, motilidade, transcrição, tradução e outros processos de sinalização, através da adição de grupos fosfato a proteínas alvo. Estes eventos de fosforilação atuam como comutadores moleculares de ativação/desativação que podem modular ou regular a função biológica da proteína alvo. A fosforilação de proteínas alvo ocorre em resposta a uma variedade de sinais extracelulares (hormonas, neurotransmissores, fatores de crescimento e de diferenciação, etc.), eventos do ciclo celular, stresses ambientais ou nutricionais, etc.. Os exemplos de tais estímulos incluem sinais de stress ambiental e químico (por exemplo, choque osmótico, choque térmico, radiação ultravioleta, endotoxinas bacterianas e H_2O_2), citocinas (por exemplo, interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α)) e fatores de crescimento (por exemplo, factor estimulante de colónias de granulócitos macrófagos (GM-CSF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)). Um estímulo extracelular pode afetar uma ou mais respostas celulares relacionadas com o crescimento celular, migração, diferenciação, secreção de hormonas, ativação de fatores de transcrição, contração muscular, metabolismo da glucose, controlo da síntese de proteínas e regulação do ciclo celular.

Muitas doenças estão associadas a respostas celulares anormais desencadeadas por eventos mediados por proteína quinase, tal como descrito acima. Estas doenças incluem, mas não estão limitadas a, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças ósseas, doenças metabólicas, doenças neurológicas e neurodegenerativas, cancro, doenças cardiovasculares, alergias e asma, doença de Alzheimer e doenças do foro hormonal.

Consequentemente, têm sido empreendidos esforços substanciais no campo da química medicinal no sentido de descobrir inibidores das proteínas quinases que sejam eficazes como agentes terapêuticos.

Quinases Dependentes de Ciclina

O início, progressão e término do ciclo celular nos mamíferos são regulados por vários complexos de quinases dependentes de ciclina (CDK), os quais são essenciais para o crescimento celular. Estes complexos compreendem, pelo menos, uma subunidade catalítica (a CDK em si) e uma subunidade reguladora (ciclina). Alguns dos complexos mais importantes para a regulação do ciclo celular incluem a ciclina A (CDK1 - também conhecida como cdc2 - e CDK2), as ciclinas B1-B3 (CDK1) e as ciclinas D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6) e a ciclina E (CDK2). Cada um destes complexos está envolvido numa fase específica do ciclo celular.

O processo de divisão de células eucarióticas pode ser amplamente dividido numa série de fases sequenciais denominadas G1, S, G2 e M. A progressão correta através das várias fases do ciclo celular demonstrou ser criticamente

dependente da regulação espacial e temporal por parte de quinases dependentes da ciclina (CDK) e de um conjunto diversificado de seus parceiros de proteínas cognatas denominado ciclinas. As CDK são proteínas de quinases de serina-treonina homólogas que são capazes de utilizar ATP como um substrato na fosforilação de diversos polipeptídeos num contexto dependente de sequência. As ciclinas são uma família de proteínas caracterizada por uma região de homologia, contendo cerca de 100 aminoácidos, designada por "caixa de ciclina", que é usada na ligação a, e que define a seletividade para, proteínas parceiras CDK específicas.

A modulação dos níveis de expressão, as taxas de degradação e os níveis de ativação de várias CDK e ciclinas durante o ciclo celular leva à formação cíclica de uma série de complexos de CDK/ciclina, em que as CDK são enzimaticamente ativas. A formação destes complexos controla a passagem através de pontos de verificação discretos do ciclo celular e permite assim que o processo de divisão celular continue. A falha em satisfazer os pré-requisitos de critérios bioquímicos para um dado ponto de verificação do ciclo celular, ou seja, a ausência de formação de um complexo de CDK/ciclina necessário, pode levar ao sequestro do ciclo celular e/ou apoptose celular. A proliferação celular aberrante, tal como se manifesta no cancro, pode muitas vezes ser atribuída à perda de controlo do ciclo celular correto. A inibição da atividade enzimática de CDK, portanto, proporciona um meio pelo qual as células em divisão anormal podem ter a sua divisão sequestrada e/ou ser mortas. A diversidade de CDK e de complexos de CDK, e os seus papéis importantes na mediação do ciclo celular, proporciona um amplo espectro de potenciais alvos

terapêuticos selecionados a partir de uma lógica bioquímica definida.

A progressão da fase G1 para a fase S do ciclo celular é regulada principalmente pelas CDK2, CDK3, CDK4 e CDK6, por via da associação com membros ciclina dos tipos D e E. As ciclinas do tipo D em complexo com as CDK4 e 6 aparentam ser fundamentais para a transição da fase G1 para a fase S, desempenhando o complexo CDK2/ciclina E um papel igualmente fundamental. Julga-se que a progressão subsequente através da fase S e entrada na G2 exige o complexo CDK2/ciclina A. Tanto a mitose, como a transição da fase G2 para a M que a aciona, são reguladas por complexos de CDK1 (também conhecida como cdc2) e ciclinas dos tipos A e B.

Durante a fase G1, a proteína Retinoblastoma (Rb), bem como proteínas de bolso relacionadas, tais como a p130, são substratos para complexos CDK (2, 4 e 6)/ciclina. A progressão através da G1 é, em parte, facilitada pela hiperfosforilação, e, assim, a inativação da Rb e da p130 pelos complexos CDK(4/6)/ciclina D e CDK2/ciclina E. A hiperfosforilação da Rb e da p130 provoca a libertação de fatores de transcrição, tais como o E2F, e, assim, a expressão de genes necessários para a progressão através da G1 e entrada na fase S, tal como o gene para a ciclina E. A expressão de ciclina E facilita a formação do complexo CDK2/ciclina E, o qual amplifica, ou mantém, os níveis de E2F via fosforilação adicional da Rb.

O papel exato da CDK3 no ciclo celular não é claro. Até ao momento não foi identificado nenhum parceiro ciclina cognato, à exceção de uma forma dominante negativa de

células atrasadas CDK3 em G1, sugerindo assim que CDK3 tem um papel na regulação da transição G1/S.

A progressão através das fases G1-S do ciclo celular requer a fosforilação da proteína retinoblastoma (Rb) pela CDK4 ou pela altamente homóloga CDK6 em complexo com as respectivas subunidades de ativação, as ciclinas do tipo D - D1, D2 e D3. A hiperfosforilação da Rb reduz a capacidade da mesma para reprimir a transcrição de genes por via da família E2F de fatores de transcrição e, conseqüentemente, permite a síntese de vários genes, cujos produtos de proteínas são necessários para a replicação do ADN. São igualmente necessárias fosforilações da Rb em locais específicos da CDK4 e da CDK6 para as subseqüentes fosforilações pelo complexo enzimático CDK2. Assim, as atividades catalíticas da CDK4 ou da CDK6 regulam um ponto de verificação crítico na transição G1-S e na perpetração da divisão celular. Além disso, as ciclinas D também se ligam à p21 e p27, os inibidores celulares dos complexos CDK2, para titular e afastar as proteínas do respetivo alvo, reforçando a ativação da atividade quinase da CDK2.

No entanto, nem todos os membros da família CDK estão envolvidos exclusivamente no controlo do ciclo celular. Embora a maioria das CDK tenha sido implicada na regulação do ciclo celular, existe evidência de que alguns membros da família CDK estão envolvidos noutros processos bioquímicos. Isto é exemplificado pela CDK5, que é necessária para o desenvolvimento neuronal correto e que também tem sido implicada na fosforilação de várias proteínas neuronais, como a Tau, NUDE-1, sinapsinal, DARPP32 e o complexo Munc18/Syntaxin1A. A CDK5 neuronal é convencionalmente ativada pela ligação com as proteínas p35/p39. A atividade

da CDK5 pode, no entanto, ser desregulada pela ligação da p25, uma versão truncada da p35. A conversão da p35 em p25, e subsequente desregulação da atividade da CDK5, pode ser induzida por isquemia, excitotoxicidade e pelo peptídeo β -amilóide. Consequentemente a p25 tem sido implicada na patogénese de doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, e é, portanto, de interesse, como um alvo para terapias dirigidas contra estas doenças.

A CDK7 é uma proteína nuclear que tem atividade de CAK cdc2 e liga-se à ciclina H. A CDK7 foi identificada como um componente do complexo da transcrição TFIIH que tem atividade ARN polimerase II do domínio C-terminal (CTD). Isto tem sido associado com a regulação da transcrição do HIV-1 através de uma via bioquímica Tat mediada. A CDK8 liga a ciclina C e tem sido implicada na fosforilação de CTD de ARN polimerase II. Da mesma forma, o complexo CDK9/ciclina T1 (complexo PTEFb) tem sido implicado no controlo do alongamento da ARN polimerase II. O PTEF-b também é necessário para a ativação da transcrição do genoma HIV-1 pelo transativador viral Tat através da sua interação com a ciclina T1. Assim, as CDK 7, 8 e 9 estão implicadas na regulação da transcrição e, consequentemente, as CDK7, CDK8 e CDK9, bem como o complexo PTEFb, constituem potenciais alvos para terapias antivirais.

Numa mediação a nível molecular, a atividade do complexo CDK/ciclina exige uma série de eventos de fosforilação estimulante e inibidora, ou desfosforilação. A fosforilação de CDK é realizada por um grupo de quinases de ativação de CDK (CAK) e/ou quinases como a weel, a Myt1 e a Mik1. A desfosforilação é realizada por fosfatases como a cdc25 (a e c), a pp2a ou a KAP.

A atividade do complexo CDK/ciclina pode ser ainda regulada por duas famílias de inibidores proteicos celulares endógenos: a família Kip/Cip ou a família INK. As proteínas INK ligam-se especificamente à CDK4 e CDK6. A p16^{ink4} (também conhecida como MTS1) é um potencial gene supressor de tumor que é mutado, ou suprimido, num grande número de cânceros primários. A família Kip/Cip contém proteínas como a p21^{Cip1, Waf1}, a p27^{Kip1} e a p57^{kip2}. A p21 é induzida pela p53 e é capaz de inativar os complexos CDK2/ciclina (E/A). Níveis de expressão da p27 anormalmente baixos têm sido observados em cânceros da mama, cólon e próstata. Por outro lado, a sobre-expressão da ciclina E em tumores sólidos tem demonstrado estar correlacionada com um prognóstico pobre do paciente. A sobre-expressão da ciclina D1 tem sido associada com carcinoma esofágico, da mama, escamoso e pulmonar de células não pequenas.

Os papéis principais das CDK, e respectivas proteínas associadas, na coordenação e condução do ciclo celular em células em proliferação foram descritos acima. Também foram descritas algumas das vias bioquímicas em que as CDK desempenham um papel fundamental. O desenvolvimento de monoterapias para o tratamento de distúrbios proliferativos, tais como cânceros, utilizando terapias dirigidas genericamente às CDK ou a CDK específicas é, portanto, potencial e altamente desejável. Os inibidores de CDK podem concebivelmente ser igualmente utilizados para o tratamento de outras condições, como infecções virais, doenças autoimunes e doenças neurodegenerativas, entre outras. A terapêutica dirigida às CDK pode igualmente proporcionar benefícios clínicos no tratamento das doenças anteriormente descritas, quando usada numa terapia de

combinação com agentes terapêuticos existentes ou novos. As terapias anticâncer dirigidas às CDK poderiam potencialmente apresentar vantagens comparativamente com muitos dos agentes anti-tumorais correntes, uma vez que não interagem diretamente com o ADN e, por conseguinte, deveriam reduzir o risco de desenvolvimento de tumores secundários.

Existem evidências de que componentes específicos do mecanismo regulador CDK4/ciclina D - proteínas INK4 - família Rb atuam como supressores tumorais ou proto-oncogenes, cujas mutações ocorrem tão frequentemente (> 90%) que sugerem que a perturbação da "via Rb" pode estar envolvida na formação de células cancerígenas. Em muitos tipos de tumor ocorre a perda de Rb e mutações inativadoras da função da p16INK4a. Eventos mutuamente exclusivos que resultam na inativação da Rb ou da p16INK4a por via de mutação, deleção ou silenciamento epigenético, ou na sobre-expressão da ciclina D1 ou da CDK4, ou mutação na CDK4, proporcionam evidências genéticas do funcionamento desta via de sinalização na vigilância tumoral.

Os câncros que revelam perda de funções da INK4a e da Rb, mutação na CDK4 e ativação ou sobre-expressão da ciclina D1 ou da CDK4, incluem os retinoblastomas, os carcinomas do pulmão de células pequenas, os carcinomas do pulmão de células não pequenas, os sarcomas, os gliomas, os câncros do pâncreas, os câncros da cabeça, do pescoço e da mama e os linfomas de células do manto, em particular o cancro do pulmão de células pequenas, o cancro do pulmão de células não pequenas, o cancro do pâncreas, o cancro da mama, o glioblastoma multiforme, TODOS os linfomas das células T e o linfoma de células do manto.

Por conseguinte, um subconjunto de cancros é constituído pelos retinoblastomas, carcinomas do pulmão de células pequenas, carcinomas do pulmão de células não pequenas, sarcomas, gliomas, cancros do pâncreas, cancros da cabeça, do pescoço e da mama, e linfomas de células do manto.

Outro subconjunto de cancros é formado pelo cancro do pulmão de células pequenas, o cancro do pulmão de células não pequenas, o cancro do pâncreas, o cancro da mama, o glioblastoma multiforme, TODOS os linfomas das células T e o linfoma de células do manto.

A ativação da CDK4 ocorre em tumores com mutações ras ou raf ou ativação do fator de crescimento. Por conseguinte, os tumores com ras, raf e ativação de EGFR, IGFR, FGFR, cKit, PDGFR também podem ser tratados com compostos inibidores da CDK4.

A amplificação ou translocação da CDK4 ou da CDK6 foi demonstrada em vários sarcomas e leucemias (Am J Pathol. 2002 August; 161(2): 405-411). Além disso, a amplificação e sobre-expressão da CDK4 têm sido implicadas no desenvolvimento de gliomas, tendo sido observadas, neste caso, mutações mutuamente exclusivas da p16INK4a ou da CDK4. Foi também descrita uma mutação na CDK4 em pacientes com melanoma familiar, tendo sido recentemente relatado que os ratinhos "knockout" para CDK4 portadores deste ponto de mutação (R24C) são altamente suscetíveis ao desenvolvimento de melanoma após tratamento químico.

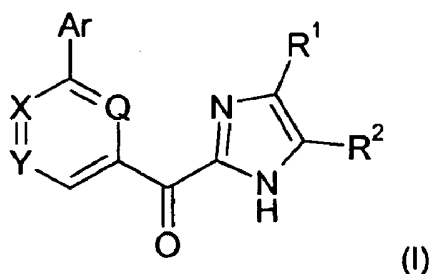
Os documentos WO2008/044045 e WO2009/014637 descrevem derivados heterocíclicos de amido e respetiva utilização como inibidores de quinases dependentes de ciclina.

Sumário da invenção

A invenção proporciona compostos que têm atividade inibidora ou moduladora de quinase dependente de ciclina e que são úteis na prevenção ou tratamento de estados de doença ou condições mediadas por quinases.

Assim, por exemplo, os compostos da invenção serão úteis para aliviar ou reduzir a incidência de cancro.

Num primeiro aspeto, a invenção proporciona um composto da fórmula (I):



ou um seu sal, tautómero, solvato ou N-óxido;

em que:

Q é CH ou N;

X é N, N⁺-O⁻ ou CR³;

Y é N, N⁺-O⁻ ou CR^{3a};

R¹ e R² são selecionados independentemente a partir de hidrogénio; halogéneo; ciano; hidroxilo; alquilo C₁₋₈; alcóxilo C₁₋₈; alquenilo C₂₋₈; alquinilo C₂₋₈; cicloalquilo C₁₋₈; cicloalquenilo C₂₋₈; arilo; heterociclilo; heteroarilo;

OR⁵; C=OR⁵; C(=O)OR⁵; OC=OR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; em que as porções de alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, alquênilo C₂₋₈ e alquínilo C₂₋₈ são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R¹¹; e o cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquênilo C₂₋₆, arilo, heterociclilo e heteroarilo são, cada um, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R¹²;

n é 0, 1 ou 2;

m é 0, 1, 2 ou 3;

ou R¹ e R², em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, em que o referido anel aromático ou não aromático contém 0, 1 ou 2 membros de anel de heteroátomo selecionados a partir de O, N e S, em que o anel aromático ou não aromático é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹³;

R³ é selecionado a partir de hidrogénio; hidroxí; halogéneo; ciano; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; alquilo C₁₋₆; alquênilo C₂₋₆; alquínilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo de 5 ou 6 membros; e heteroarilo de 5 ou 6 membros;

R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio; halogéneo; ciano; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; alquilo C₁₋₆; alquênilo C₂₋₆; alquínilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo de 5 ou 6 membros; e heteroarilo de 5 ou 6 membros;

em que, em R³ e R^{3a}, as porções de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquênilo C₂₋₆ e alquínilo C₂₋₆ são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R¹¹; e as porções de cicloalquilo C₃₋₆, arilo de 5 ou 6 membros e heteroarilo de 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R¹²;

R^5 é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo;

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo; ou NR^7R^8 forma um anel não aromático de quatro a sete membros contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo; ou NR^9R^{10} forma um anel não aromático de quatro a sete membros contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

em que, em R^5 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , a porção de alquilo C_{1-8} é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes R^{11} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo e heterociclilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^{11} é selecionado a partir de um grupo formado por halogéneo; ciano; =O; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquenilo C_{3-6} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo;

R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; =O; hidroxilo; $-O-P(O)(OH)_2$; alquilo C_{1-6} ;

alcoxilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquenilo C_{3-6} ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo;

em que, em R^{11} e R^{12} , as porções de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} e alquinilo C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{14} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo e heterorilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{15} ;

R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; hidroxilo; $=O$; um óxido (quando R^{13} está ligado a N ou S); um dióxido (quando R^{13} está ligado a S); alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alcoxilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquenilo C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquinilo C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; cicloalquenilo C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -

heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ heterociclilo; e $-(CH_2)_m O-$ heterociclilo, em que o arilo ou o heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; e

Ar é selecionado a partir de arilo de 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; heteroarilo de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; arilo bicíclico, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; e heteroarilo bicíclico, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ;

R^{14} é selecionado a partir de hidroxil; halogênio; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi- C_{2-4} ; hidroxil-alcoxi C_{2-4} ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{15} é selecionado a partir de hidroxil; halogênio; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi- C_{2-4} ; hidroxil-alcoxi C_{2-4} ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{5a} é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de amino, hidroxil, alcoxi C_{1-4} , halogênio e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogênio e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogênio e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogênio e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais

substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano;

R^{7a} e R^{8a} são iguais ou diferentes e selecionados independentemente a partir de hidrogénio; alquilo C₁₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; cicloalquilo C₃₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; ou NR^{7a}R^{8a} forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄ e alquilsulfonilo C₁₋₄; e

R^{9a} e R^{10a} são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C₁₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; cicloalquilo C₃₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de

hidroxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano.

Num outro aspeto, a invenção proporciona um composto da fórmula (I), ou um sal, tautómero, solvato ou N-óxido do mesmo, conforme anteriormente definido;

em que:

X é N, N^+-O^- ou CR^3 ;

Y é N, N^+-O^- ou CR^{3a} ;

R1 e R2 são selecionados independentemente a partir de hidrogénio; halogénio; ciano; hidroxilo; alquilo C_{1-8} ; alcoxilo C_{1-8} ; alquênilo C_{2-8} ;

alquínilo C_{2-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; cicloalquênilo C_{2-8} ; arilo; heterociclilo; heteroarilo; OR^5 ; $C=OR^5$; $C(=O)OR^5$; $OC=OR^5$;

$S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R^7)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; em que as porções de alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , alquênilo C_{2-8} e alquínilo C_{2-8} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{11} ; e o cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquênilo C_{2-6} , arilo, heterociclilo e heteroarilo são, cada um, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

n é 0, 1 ou 2;

m é 0, 1, 2 ou 3;

ou R^1 e R^2 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, em que o referido anel aromático ou não aromático contém 0, 1 ou 2 membros de anel de heteroátomo selecionados a partir de O, N e S, em que o anel aromático ou não aromático é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ;

R^3 é selecionado a partir de hidrogénio; halogénio; ciano; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $OC(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R^7)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo de 5 ou 6 membros; e heteroarilo de 5 ou 6 membros;

R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio; halogéneo; ciano; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $OC(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R^7)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; grupo arilo de 5 ou 6 membros; e grupo heteroarilo de 5 ou 6 membros;

em que, em R^3 e R^{3a} , as porções de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} e alquinilo C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{11} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-6} , grupo arilo de 5 ou 6 membros e grupo heteroarilo de 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^5 é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo;

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo; ou NR^7R^8 forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo; ou NR^9R^{10} forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

em que, em R^5 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , a porção alquilo C_{1-8} é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes R^{11} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo e heterociclilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^{11} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio; ciano; =O; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquenilo C_{3-6} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo;

R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio; ciano; =O; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquenilo C_{3-6} ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo;

em que, em R^{11} e R^{12} , as porções de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} e alquinilo C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{14} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo e heteroarilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{15} ; R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio; ciano; hidroxilo; =O; um óxido (quando R^{13} está ligado a N ou S); um dióxido (quando R^{13} está ligado a S); alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais

substituintes R^{11} ; alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquênido C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquínido C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; cicloalquênido C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m - NR^7R^8$; $-(CH_2)_m - C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m - OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m - C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m - S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m - N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m - C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m - SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m -$ arilo; $-(CH_2)_m - O -$ arilo; $-O - (CH_2)_m -$ arilo; $-(CH_2)_m -$ heterociclilo; $-O - (CH_2)_m -$ heterociclilo; e $-(CH_2)_m - O -$ heterociclilo em que o arilo ou heterociclilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ; e

Ar é selecionado a partir do grupo arilo de 6 membros opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{13} ; grupo heteroarilo de 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{13} ; grupo arilo bicíclico opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; e grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; R^{14} é selecionado a partir de hidróxi; halogénio; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} -alcóxi- C_{2-4} ; hidróxi alcóxi; $(CH_2)_m - NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m - C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m - OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m - C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m - S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m - N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m - C=ONR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m - SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{15} é selecionado a partir de hidróxi; halogénio; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} -alcóxi- C_{2-4} ; hidróxi-

alcoxi C_{2-4} ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{5a} é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano;

R^{7a} e R^{8a} são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogénio e ciano; ou $NR^{7a}R^{8a}$ forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo

opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, alcóxicarbonilo C₁₋₄ e alquilsulfonilo C₁₋₄; e

R^{9a} e R^{10a} são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C₁₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alcóxi C₁₋₄, halogénio e ciano; cicloalquilo C₃₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, halogénio e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, halogénio e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, halogénio e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, halogénio e ciano.

A invenção também proporciona inter alia:

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização na profilaxia ou tratamento de um estado de doença ou condição mediada por uma quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6).
- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para a profilaxia ou tratamento de um estado de doença ou condição mediada por uma quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6), método esse que compreende a administração a um sujeito em necessidade de

um composto da fórmula (I) ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para o alívio ou redução da incidência de uma doença ou condição mediada por uma quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6), método esse que compreende a administração a um sujeito em necessidade de um composto da fórmula (I) ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para o tratamento de uma doença ou condição compreendendo ou resultante de um crescimento celular anormal num mamífero, método esse que compreende a administração a um mamífero de um composto da fórmula (I), ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento, numa quantidade eficaz na inibição do crescimento celular anormal.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para o alívio ou redução da incidência de uma doença ou condição compreendendo ou resultante de um crescimento celular anormal num mamífero, método esse que compreende a administração a um mamífero de um composto da fórmula (I), ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento, numa quantidade eficaz na inibição do crescimento celular anormal.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização

num método para o tratamento de uma doença ou condição compreendendo ou resultante de um crescimento celular anormal num mamífero, método esse que compreende a administração a um mamífero de um composto da fórmula (I), ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento, numa quantidade eficaz para inibir uma quinase CDK (como a CDK4 ou CDK6).

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para o alívio ou redução da incidência de uma doença ou condição compreendendo ou resultante de um crescimento celular anormal num mamífero, método esse que compreende a administração a um mamífero de um composto da fórmula (I), ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento, numa quantidade eficaz para inibir uma quinase CDK (como a CDK4 ou CDK6).

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para a inibição de uma quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6), método esse que compreende o contacto da quinase com um composto inibidor de quinase da fórmula (I) ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para a modulação de um processo celular (por exemplo, divisão celular) inibindo a atividade de uma quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6), utilizando um composto da fórmula (I) ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização na profilaxia ou tratamento de um estado de doença conforme descrito no presente documento.
- A utilização de um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para o fabrico de um medicamento, em que o medicamento é destinado a um ou mais usos dos aqui definidos.
- Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.
- Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos, e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável numa forma adequada à administração oral.
- Uma composição farmacêutica para administração sob a forma de uma solução aquosa, compreendendo um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos, sob a forma de um sal com uma solubilidade na água superior a 25 mg/ml, tipicamente superior a 50 mg/ml e preferencialmente superior a 100 mg/ml.
- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos, para utilização em medicina.
- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos, para utilização num método para a profilaxia ou tratamento de um estado de doença ou condição mediada por uma quinase dependente da ciclina, método esse que compreende (i) o rastreio de um paciente para determinar se uma doença ou

condição da qual o paciente está ou poderá estar a sofrer, é uma doença ou condição que seria suscetível de tratamento com um composto com atividade contra quinases dependentes de ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6); e (ii) em que é indicada a doença ou condição à qual o paciente está, portanto, suscetível, em seguida administrando ao paciente um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos.

- O uso de um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um estado de doença ou condição de um paciente que tenha sido rastreado e determinado como sofrendo de, ou estar em risco de sofrer de, uma doença ou condição que seria suscetível de tratamento com um composto com atividade contra a quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6).

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos das mesmas, tal como aqui definidos, para utilização na inibição do crescimento tumoral num mamífero.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização na inibição do crescimento de células tumorais (por exemplo, num mamífero).

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método para a inibição do crescimento tumoral num mamífero (por exemplo, um humano), método esse que compreende a administração ao mamífero (por exemplo, um humano) de uma quantidade eficaz à inibição do crescimento tumoral de um composto da fórmula (I) ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento.

- Um composto da fórmula (I) ou quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, para utilização num método de inibição do crescimento de células tumorais (por exemplo, células tumorais presentes num mamífero tal como um humano), método esse que compreende o contacto das células tumorais com uma quantidade eficaz à inibição do crescimento das células tumorais de um composto da fórmula (I) ou de quaisquer subgrupos ou exemplos da mesma, tal como definidos no presente documento.
- Um composto tal como aqui definido para qualquer uma das utilizações e métodos estabelecidos acima, e como aqui descrito noutro lado qualquer.

Preferências e Definições Gerais

Nesta secção, tal como em todas as outras secções deste pedido, a menos que o contexto indique o contrário, as referências a um composto da fórmula (I) inclui todos os subgrupos da fórmula (I) tal como aqui definidos, e o termo "subgrupos" abrange todas as preferências, formas de realização, exemplos e compostos particulares aqui definidos.

Por outro lado, uma referência a um composto de fórmula (I) e subgrupos das mesmas inclui formas iónicas, sais, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos e as suas formas protegidas, como discutido abaixo: - de preferência, os seus sais ou os tautómeros ou isómeros ou N-óxidos ou solvatos: - e mais preferencialmente, os seus sais ou tautómeros ou N-óxidos ou solvatos.

As seguintes preferências gerais e definições aplicam-se a cada um de Ar, R¹, R², R³, R^{3a}, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁷, R⁸, R^{7a}, R^{8a}, R⁹, R¹⁰, R^{9a}, R^{10a}, A¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, X, Y, m e n e os seus vários subgrupos, subdefinições, exemplos e formas de realização, a menos que o contexto indique o contrário.

Todas as referências à fórmula (I) aqui feitas serão também utilizadas para se referir a todo e qualquer subgrupo de compostos dentro da fórmula (I) e quaisquer preferências e exemplos dos mesmos, a menos que o contexto indique o contrário.

Tal como aqui utilizado, o termo "tratamento" e os termos relacionados "tratar" e "tratando" referem-se quer ao tratamento profilático quer ao preventivo, bem como ao tratamento curativo ou paliativo da condição (por exemplo, cancro). Portanto, o termo engloba situações em que a condição (por exemplo, cancro) já está a ser experienciada por um indivíduo ou paciente, bem como situações em que a condição (por exemplo, cancro) não está ainda a ser experienciada, mas que se espera que ocorra. O termo "tratamento", "tratar", "tratando" e termos relacionados também abrangem a redução ou prevenção completa ou parcial da condição. Assim, por exemplo no contexto da dor, o composto da invenção pode evitar o agravamento da condição existente, ajudar no controlo da condição ou reduzir ou mesmo eliminar a condição. Quando utilizados como profiláticos, os compostos podem evitar o desenvolvimento de qualquer condição ou atenuar o grau da condição que se pode desenvolver.

Tal como aqui utilizado, o termo "modulação", como aplicado à atividade de uma quinase, destina-se a definir uma

alteração no nível de atividade biológica da proteína quinase. Assim, a modulação engloba alterações físicas que afetam um aumento ou decréscimo na atividade da proteína quinase relevante. No último caso, a modulação pode ser descrita como "inibição". A modulação pode surgir direta ou indiretamente, e pode ser mediada por qualquer mecanismo e a qualquer nível fisiológico, incluindo por exemplo ao nível da expressão de genes (incluindo, por exemplo, transcrição, tradução

e/ou modificação pós-tradução), ao nível da expressão de genes que codificam elementos reguladores que atuam direta ou indiretamente nos níveis da atividade das quinases. Assim, modulação pode implicar expressão elevada/suprimida ou sobre- ou subexpressão de uma quinase, incluindo amplificação de genes (isto é, várias cópias de genes) e/ou expressão aumentada ou reduzida mediante um efeito de transcrição, bem como hiper- (ou hipo)atividade e (des)ativação da(s) proteína(s) quinase(s), incluindo (des)ativação por mutação(ões). Os termos "modulado(a)", "modulando" e "modular" devem ser interpretados em conformidade.

[0037] Tal como aqui utilizado, o termo "mediado(a)", como utilizado, por exemplo, em conjunto com uma quinase como aqui descrito (e aplicado, por exemplo, a vários processos psicológicos, doenças, estados, condições, terapias, tratamentos ou intervenções) destina-se a funcionar limitativamente de modo a que os vários processos, doenças, estados, condições, tratamentos e intervenções aos quais o termo é aplicado, sejam aqueles em que a quinase desempenha uma função biológica. Nos casos em que o termo é aplicado a uma doença, estado ou condição, a função biológica desempenhada por uma quinase pode ser direta ou indireta e

pode ser necessária e/ou suficiente para a manifestação dos sintomas da doença, estado ou condição (ou respetiva etiologia ou progressão). Assim, a atividade da quinase (e, em particular, níveis aberrantes de atividade da quinase, como sobre-expressão da quinase) não necessitam necessariamente de ser a causa da doença, estado ou condição. Ao invés, considera-se que as doenças, estados ou condições mediados por quinases incluem os que apresentam etiologias multifatoriais e progressões complexas, nas quais a quinase em questão está apenas parcialmente envolvida. Nos casos em que o termo é aplicado a tratamento, profilaxia ou intervenção, a função desempenhada por uma quinase pode ser direta ou indireta e pode ser necessária e/ou suficiente para a atuação do tratamento, profilaxia ou resultado da intervenção. Assim, uma doença, estado ou condição mediado por uma quinase inclui o desenvolvimento de resistência a qualquer fármaco ou tratamento oncológico em particular.

O termo "sobre-regulação de uma quinase," tal como aqui utilizado, é definido como incluindo uma expressão elevada ou sobre-expressão da quinase, incluindo amplificação do gene (ou seja, várias cópias do gene) e o aumento da expressão por um efeito transcricional, e hiperatividade e ativação da quinase, incluindo ativação por mutações e estabilização.

[0039] O termo "sobre-expressão" significa níveis elevados de uma quinase na célula comparado com níveis normais. Isto pode dever-se a amplificação do gene ou sobre-regulação da via que compreende o gene, ou devido a níveis elevados da proteína na célula resultante da estabilização da proteína ou da redução da taxa de destruição da proteína.

As referências à profilaxia ou tratamento de uma doença, estado ou condição como o cancro, incluem no seu âmbito o alívio ou redução da incidência do cancro. O termo "intervenção" é um termo de arte aqui utilizado para definir qualquer agência que afete uma alteração fisiológica a qualquer nível. Assim, a intervenção pode englobar a indução ou repressão de qualquer processo fisiológico, evento, via bioquímica ou evento celular/bioquímico. As intervenções da invenção afetam tipicamente (ou contribuem para) a terapia, o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou condição.

Tal como aqui utilizado, o termo "combinação", como aplicado a dois ou mais compostos e/ou agentes (também referidos aqui como componentes), destina-se a definir material no qual dois ou mais compostos/agentes estão associados. Neste contexto, os termos "combinado" e "combinando" devem ser interpretados em conformidade.

A associação de dois ou mais compostos/agentes numa combinação pode ser física ou não física.

Exemplos de compostos/agentes combinados associados fisicamente incluem:

- composições (por exemplo, formulações unitárias) compreendendo dois ou mais compostos/agentes em mistura (por exemplo, dentro da mesma dose unitária);
- composições compreendendo material no qual os dois ou mais compostos/agentes estão quimicamente/físico-quimicamente ligados (por exemplo por reticulação, aglomeração molecular ou ligação a uma porção de veículo comum);

- composições compreendendo material no qual os dois ou mais compostos/agentes estão quimicamente/físico-quimicamente co-acondicionados (por exemplo, dispostos em ou dentro de vesículas lipídicas, partículas (por exemplo, micro- ou nanopartículas) ou gotas de emulsão);
- kits farmacêuticos, pacotes farmacêuticos ou pacotes de paciente, nos quais os dois ou mais compostos/agentes estão co-acondicionados ou co-apresentados (por exemplo, como parte de um conjunto de doses unitárias);

Exemplos de compostos/agentes combinados não associados fisicamente incluem:

- material (por exemplo, uma formulação não unitária) compreendendo, pelo menos, um dos dois ou mais compostos/agentes juntamente com instruções para a associação extemporânea de, pelo menos, um composto para formar uma associação física dos dois ou mais compostos/agentes;
- material (por exemplo, uma formulação não unitária) compreendendo, pelo menos, um dos dois ou mais compostos/agentes juntamente com instruções para terapia de combinação com os dois ou mais compostos/agentes;
- material compreendendo, pelo menos, um dos dois ou mais compostos/agentes juntamente com instruções para administração a uma população de pacientes em que o(s) outro(s) dos dois ou mais compostos/agentes foi(oram) (ou está(ão) a ser) administrados;
- material compreendendo, pelo menos, um dos dois ou mais compostos/agentes numa quantidade ou numa forma que é especificamente adaptada para utilização em combinação com o(s) outro(s) dos dois ou mais compostos/agentes.

Tal como aqui utilizado, o termo "em combinação" pode referir-se a compostos/agentes que são administrados como parte do mesmo regime de tratamento global. Como tal, a posologia de cada um dos dois ou mais compostos/agentes pode diferir: ambos podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes. Assim, será entendido que os compostos/agentes da combinação podem ser administrados sequencialmente (por exemplo, antes ou depois) ou simultaneamente, quer na mesma fórmula farmacêutica (isto é, juntos), quer em diferentes formulações farmacêuticas (isto é, separadamente). Simultaneamente na mesma formulação é como uma formulação unitária, enquanto que simultaneamente em diferentes formulações farmacêuticas é não unitário. As posologias de cada um dos dois ou mais compostos/agentes numa terapia de combinação também podem diferir no que diz respeito à via de administração.

Tal como aqui utilizado, o termo "kit farmacêutico" define um conjunto de uma ou mais doses unitárias de uma composição farmacêutica juntamente com meios de dosagem (por exemplo, dispositivo de medição) e/ou meios de administração (por exemplo, inalador ou seringa), opcionalmente todos contidos dentro de uma embalagem secundária comum. Em kits farmacêuticos compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos/agentes, os compostos/agentes individuais podem ser formulações unitárias ou não unitárias. A(s) dose(s) unitária(s) pode(m) estar contida(s) dentro de uma embalagem blister. O kit farmacêutico pode ainda conter opcionalmente instruções de utilização.

Tal como aqui utilizado, o termo "pacote farmacêutico" define um conjunto de uma ou mais doses de uma composição

farmacêutica, opcionalmente contidas dentro de uma embalagem secundária comum. Em pacotes farmacêuticos compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos/agentes, os compostos/agentes individuais podem ser formulações unitárias ou não unitárias. A(s) dose(s) unitária(s) pode(m) estar contida(s) dentro de uma embalagem blister. O pacote farmacêutico pode ainda conter opcionalmente instruções de utilização.

Tal como aqui utilizado, o termo "pacote de paciente" define um pacote, prescrito a um paciente, que contém composições farmacêuticas para o curso total do tratamento. Os pacotes de paciente contêm, normalmente, uma ou mais embalagens blister. Os pacotes de paciente têm uma vantagem sobre as prescrições tradicionais, em que um farmacêutico divide o fornecimento de um fármaco de um paciente de um fornecimento a granel, em que o paciente tem sempre acesso à bula contida no pacote de paciente, normalmente em falta nas prescrições de pacientes. A inclusão de uma bula demonstrou melhorar a adesão do paciente às instruções do médico.

As seguintes preferências gerais e definições aplicam-se aos grupos aqui descritos, exceto se o contexto indicar o contrário.

O termo "arilo" como aqui utilizado refere-se a um grupo carbocíclico com carácter aromático. Um grupo "arilo" pode ser monocíclico ou policíclico. Os grupos arilo preferidos são grupos arilo monocíclicos e bicíclicos com 6 a 12 membros de anel, mais usualmente de 6 a 10 membros de anel. Quando o grupo arilo é policíclico, um ou mais anéis podem ser não aromáticos, desde que pelo menos um anel seja

aromático. Em tais sistemas policíclicos, o grupo pode estar ligado pelo anel aromático, ou por um anel não aromático. Grupos arilo particulares incluem grupos fenilo, naftilo, indenilo, e tetra-hidronaftilo.

O termo "heteroarilo" é aqui utilizado para indicar um grupo heterocíclico com caráter aromático. Um grupo "heteroarilo" pode ser monocíclico ou policíclico. Os grupos heteroarilo preferidos são grupos arilo monocíclicos e bicíclicos com 5 a 12 membros de anel, mais usualmente de 5 a 10 membros de anel. Quando o grupo heteroarilo é policíclico, um ou mais anéis podem ser não aromáticos, desde que pelo menos um anel seja aromático. Em tais sistemas policíclicos, o grupo pode estar ligado pelo anel aromático, ou por um anel não aromático.

Exemplos de grupos heteroarilo são os grupos monocíclicos e bicíclicos contendo de cinco a doze membros de anel, e mais geralmente de cinco a dez membros de anel. O grupo heteroarilo pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco membros ou de seis membros, ou uma estrutura bicíclica formada a partir de anéis de cinco e seis membros fundidos, ou dois anéis de seis membros fundidos ou, a título de mais um exemplo, dois anéis de cinco membros fundidos. Cada anel pode conter até cerca de quatro heteroátomos selecionados tipicamente a partir de azoto, enxofre e oxigénio. Tipicamente, o anel heteroarilo irá conter até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais usualmente até 2, por exemplo, um único heteroátomo. Numa forma de realização, o anel heteroarilo contém pelo menos um átomo de anel de azoto. Os átomos de azoto nos anéis heteroarilo podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não-básicos,

como no caso de um indole ou de azoto pirrol. Em geral, o número de átomos de azoto básicos presentes no grupo heteroarilo, incluindo quaisquer substituintes do grupo amino do anel, será menor do que cinco.

Exemplos de grupos heteroarilo com cinco membros incluem, mas não estão limitados a, grupos pirrole, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol e tetrazol.

Exemplos de grupos heteroarilo com seis membros incluem, mas não estão limitados a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina.

Um grupo heteroarilo bicíclico pode ser, por exemplo, um grupo selecionado a partir de:

- a) um anel benzeno fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel;
- b) um anel de piridina fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel;
- c) um anel de pirimidina fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- d) um anel de pirrole fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel;
- e) um anel de pirazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- f) um anel de pirazina fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- g) um anel de imidazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- h) um anel de oxazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;

- i) um anel de isoxazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- j) um anel de tiazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- k) um anel de isotiazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1 ou 2 heteroátomos de anel;
- l) um anel de tiofeno fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel;
- m) um anel de furano fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel;
- n) um anel de ciclohexilo fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel; e
- o) um anel de ciclopentilo fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel.

Exemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos contendo um anel de cinco membros fundido num outro anel de cinco membros incluem, mas não estão limitados a, imidazotiazol (por exemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por exemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Exemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos contendo um anel de seis membros fundido num anel de cinco membros incluem, mas não estão limitados a, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indole, isoindole, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por exemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por exemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por exemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxole, imidazopiridina e pirazolopiridina (por exemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Exemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos contendo dois anéis de seis membros fundidos incluem, mas não estão limitados a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina e pteridina.

Um subgrupo de grupos heteroarilo inclui grupos piridilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, cromanilo, tiocromanilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo e benzisotiazol, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por exemplo, adenina, guanina), indazolilo, benzodioxolilo, cromenilo, isocromenilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizininilo, benzoxazinilo, benzodiazininilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo e pteridinilo.

Exemplos de grupos heteroarilo policíclicos contendo um anel aromático e um anel não aromático incluem grupos tetra-hidroisoquinolina, tetra-hidroquinolina, di-hidrobenzotieno, di-hidrobenzofurano, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, tetrahidrotriazolopirazina, grupos de indolina e indano.

Um outro exemplo de um grupo heteroarilo bicíclico contendo um anel aromático e um anel não aromático é um anel 5,6-di-hidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, por exemplo, um anel 5,6-di-hidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo.

O termo "anel heteroarilo contendo azoto" indica um grupo heteroarilo com, pelo menos, um átomo de anel de azoto. Cada anel pode também conter até cerca de três outros heteroátomos, selecionados tipicamente a partir de azoto, enxofre e oxigênio. Tipicamente, o anel heteroarilo irá conter até 3 heteroátomos, por exemplo, 1, 2 ou 3, mais usualmente até 2 átomos de azoto, por exemplo, um único azoto. Os átomos de azoto nos anéis heteroarilo podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não-básicos, como no caso de um indole ou de azoto pirrol. Em geral, o número de átomos de azoto básicos presentes no grupo heteroarilo, incluindo quaisquer substituintes do grupo amino do anel, será menor do que cinco.

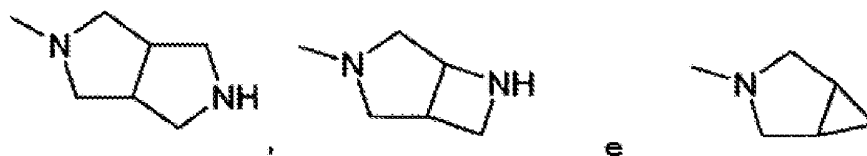
Exemplos de grupos heteroarilo contendo azoto incluem, mas não estão limitados a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por exemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo e benzisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizininilo, isoindolinilo, purinilo (por exemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizininilo, benzoxazinilo, benzodiazininilo, piridopiridinilo,

quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo e pteridinilo.

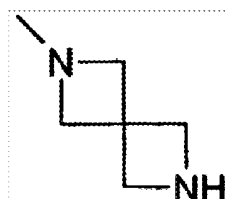
Exemplos de grupos heteroarilo policíclicos contendo azoto que apresentam um anel aromático e um anel não aromático, incluem tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo e indolinilo.

O termo "heterociclilo" tal como aqui utilizado refere-se a um anel heterocíclico não aromático. Tais anéis heterocíclicos não aromáticos podem ter de 3 a 12 membros de anel, tipicamente 4 a 12 membros de anel e, mais usualmente, de 5 a 10 membros de anel. Os grupos heterocíclicos podem ser monocíclicos ou policíclicos e, preferivelmente, são monocíclicos ou bicíclicos. Os anéis heterocíclicos tipicamente têm de 1 a 5 membros de anel heteroátomos (mais geralmente 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomo), usualmente selecionados a partir de azoto, oxigénio e enxofre. Os grupos policíclicos tais como os grupos bicíclicos podem ser sistemas de anel fundido, sistemas de anel em ponte ou sistemas ligados em espiro. Tal como aqui utilizado, o termo "sistema de anel fundido" indica um sistema de anel no qual dois anéis partilham dois átomos, ao passo que o termo "sistema de anel em ponte" refere sistemas de anel nos quais dois anéis partilham mais do que dois átomos, ver, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edição, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Tal como aqui utilizado, o termo "sistema de anel em espiro" refere um sistema de anel no qual dois anéis partilham um único átomo.

Exemplos de sistemas de anel heterociclilo fundidos incluem estruturas como:



Exemplos de sistemas de anel heterociclilo em espiro incluem estruturas como:



O termo "grupo não aromático" abrange sistemas de anel insaturados sem carácter aromático, sistemas de anel carbocíclicos e heterocíclicos parcialmente saturados e totalmente saturados. Os termos "insaturado" e "parcialmente saturado" referem-se aos anéis em que a(s) estrutura(s) de anel contém(êm) átomos que partilham mais do que uma ligação de valência ou seja, o anel contém pelo menos uma ligação múltipla, por exemplo, uma ligação C=C, C≡C ou N=C. Os termos "totalmente saturado" e "saturado" referem-se aos anéis, onde não existem ligações múltiplas entre átomos de anel. Grupos carbocíclicos saturados incluem grupos cicloalquilo, tal como definidos abaixo. Grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluem grupos cicloalquenilo, tal como definidos a seguir, por exemplo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e ciclo-octenilo. Os grupos heterocíclicos saturados incluem piperidina, morfolina, tiomorfolina. Os grupos heterocíclicos parcialmente saturados incluem pirazolinas, por exemplo, 2-pirazolina e 3-pirazolina.

Os grupos heterocíclicos podem conter, por exemplo, porções de éter cíclico (por exemplo, como em tetra-hidrofurano e dioxano), porções de tioéter cíclico (por exemplo, como em tetra-hidrotiofeno e ditiano), porções de amina cíclica (por exemplo, como na pirrolidina), porções de amida cíclica (por exemplo, como em pirrolidona), porções de tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, éster cíclico (por exemplo, como em butirolactona), sulfonas cíclicas (por exemplo, como em sulfolano e sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas e suas combinações (por exemplo, morfolina e tiomorfolina e o seu S-óxido e S,S-dióxido). Outros exemplos de grupos heterocíclicos são aqueles que contêm uma porção de ureia cíclica (por exemplo, como em imidazolidin-2-ona).

Exemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos não aromáticos incluem os grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 e 7 membros. Exemplos particulares incluem morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo e 4-piperidinilo), N-alquil-piperidinas tais como N-metil-piperidina, pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo e 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano ou 4H-pirano), di-hidrotiofeno, di-hidropirano, di-hidrofurano, di-hidrotiazol, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, dioxano, tetra-hidropirano (por exemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, N-alquil piperazinas como N-metil-piperazina, tiomorfolina e respectivos S-óxido e S,S-dióxido (em particular tiomorfolina), azetidina, piperidona e piperazona.

O termo "anel heterocíclico saturado" tal como aqui utilizado refere-se a um grupo cíclico que não contém quaisquer ligações múltiplas (por exemplo, ligações duplas) entre membros de anel adjacentes e contém um ou mais membros de anel de heteroátomo, sendo os restantes membros de anel átomos de carbono. Salvo indicação em contrário, o anel heterocíclico saturado contém um ou dois membros de anel de heteroátomo selecionados a partir de O, N e S, e formas oxidadas de N e S. Os grupos heterocíclicos saturados preferidos são os que têm 5 ou seis membros de anel. Exemplos de grupos heterocíclicos saturados incluem azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, S-óxido e S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina e N-metil piperazina. Os grupos heterocíclicos saturados particulares são pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e N-metil piperazina.

Um subconjunto particular de grupos heterocíclicos consiste de grupos saturados, tais como azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina, N-alquil-piperazinas e N-alquil-piperidinas.

O termo "anel heterocíclico contendo azoto" indica um anel heterocíclico com, pelo menos, um átomo de anel de azoto. Os grupos heterocíclicos podem conter, por exemplo, porções de amina cíclica (por exemplo, como em pirrolidina), amidas cíclicas (como uma pirrolidinona, piperidona ou caprolactama), sulfonamidas cíclicas (como uma isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2]tiazinano 1,1-dióxido ou [1,2]tiazepano 1,1-dióxido) e suas combinações.

Exemplos particulares de grupos heterocíclicos contendo azoto incluem aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo e 4-piperidinilo), pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo e 3-pirrolidinilo), pirrolidona, di-hidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina e N-alquil piperazinas como N-metil-piperazina.

Quando o enxofre está presente num anel heteroarilo ou heterocíclico, pode, quando a natureza dos átomos e dos grupos adjacentes o permitir, existir como -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-. Quando o azoto está presente num anel heteroarilo ou heterocíclico, pode, quando a natureza dos átomos e dos grupos adjacentes o permitir, existir como N ou N⁺-O⁻.

O termo "cicloalquilo", tal como aqui utilizado, é usado no seu sentido convencional para denotar um grupo alquilo cíclico da fórmula empírica C_nH_{2n-1}, em que n é um número inteiro.

Exemplos típicos são anéis carbocíclicos saturados de três, quatro, cinco, seis e sete membros. Exemplos particulares de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e cicloheptilo.

Outros exemplos de grupos cicloalquilo incluem sistemas de anel em ponte, tais como bicicloalcanos, embora tais sistemas de anel em ponte sejam geralmente menos preferidos. Exemplos de sistemas de anel em ponte incluem biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano e biciclo[3.2.1]octano.

O termo "cicloalquenilo", tal como aqui utilizado, é usado no seu sentido convencional para indicar um grupo hidrocarboneto cíclico que contém uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e, mais preferivelmente, uma única ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de grupos cicloalquenilo incluem, mas não estão limitados a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo e ciclo-hexenilo. Dentro do subconjunto de grupos cicloalquenilo, os grupos cicloalquenilo têm entre 3 a 8 átomos de carbono, sendo exemplos particulares os grupos cicloalquenilo C_{3-6} .

O prefixo " C_{x-y} " (em que x e y são números inteiros), tal como aqui utilizado, refere-se ao número de átomos de carbono de um determinado grupo. Assim, um grupo alquilo C_{1-8} contém entre 1 a 8 átomos de carbono, um grupo cicloalquilo C_{3-6} contém entre 3 a 6 átomos de carbono, um grupo alcoxi C_{1-4} contém entre 1 a 4 átomos de carbono e assim por diante.

O termo "alquilo", tal como aqui utilizado, é usado no seu sentido convencional para indicar um grupo da fórmula empírica C_nH_{2n+1} , em que n é um número inteiro (por exemplo, 1 a 6). O termo "alquilo" abrange grupos alquilo tanto de cadeia linear como de cadeia ramificada. Dentro do subconjunto de grupos alquilo tendo 1 a 8 átomos de carbono, os exemplos particulares são grupos alquilo C_{1-6} , tal como grupos alquilo C_{1-4} (por exemplo, grupos alquilo C_{1-3} ou grupos alquilo C_{1-2} ou grupos alquilo C_{2-3} ou grupos alquilo C_{2-4}). Exemplos particulares de grupos alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-

metil-butilo, 3-metil-butilo e n-hexilo e respectivos isómeros.

O termo "alquenilo", tal como aqui utilizado, é usado no seu sentido convencional para indicar um grupo hidrocarboneto acíclico que contém uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e, mais preferivelmente, uma única ligação dupla carbono-carbono. O termo "alquenilo", tal como aqui utilizado, abrange grupos alquenilo tanto de cadeia linear como de cadeia ramificada. Dentro do subconjunto de grupos alquenilo com 2 a 8 átomos de carbono, são exemplos particulares grupos alquenilo C_{2-6} , tais como os grupos alquenilo C_{2-4} (por exemplo, grupos alquenilo C_{2-3}). Exemplos particulares de grupos alquenilo incluem, mas não estão limitados a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo e hexenilo.

O termo "alquinilo", tal como aqui utilizado, é usado no seu sentido convencional para indicar um grupo hidrocarboneto contendo uma ligação tripla carbono-carbono. Dentro do subconjunto de grupos alquinilo com 2 a 8 átomos de carbono, são exemplos particulares os grupos alquinilo C_{2-6} , tais como os grupos alquinilo C_{2-4} . Exemplos particulares de grupos alquinilo incluem, mas não estão limitados a, grupos etinilo e 2-propinilo (propargilo). Um grupo alquinilo preferido é um grupo propargilo.

O termo "alcoxi", tal como aqui utilizado, é usado no seu sentido convencional para indicar um grupo da fórmula empírica OC_nH_{2n+1} , em que n é um número inteiro (por exemplo, 1 a 8 átomos de carbono, sendo exemplos particulares C_{1-6}). Exemplos de grupos alquilo alcoxi são

metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi e *tert*-butoxi.

O prefixo "aza", tal como aqui utilizado (por exemplo, como em "azaíndolilo" ou em "azobenzoimidazolilo"), refere-se a um grupo (por exemplo, um grupo indole ou benzoimidazol) no qual um dos membros de anel de carbono foi substituído por um átomo de azoto.

O termo "opcionalmente substituído" indica que os grupos especificados podem, a menos que o contexto indique o contrário, ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes conforme indicado. O grupo especificado pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) grupos substituintes.

Formas de realização específicas e preferências para X, Y, Ar, R¹ a R⁵ e R⁷ a R¹⁵, m e n

Q

Na fórmula (I), Q pode ser CH ou N.

Numa forma de realização geral, Q é CH.

Numa outra forma de realização geral, Q é N.

X e Y

Na fórmula (I), X é N, N⁺-O⁻ ou CR³ e Y é N, N⁺-O⁻ ou CR^{3a}.

Numa forma de realização, Y é N ou CR^{3a}.

Numa forma de realização, Y é CR^{3a} .

Numa forma de realização, R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio; halogéneo (por exemplo, cloro) e anéis heteroarilo de 5 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados a partir de N e S e sendo opcionalmente substituídos com alquilo C_{1-6} (por exemplo, tiofeno não substituído ou pirazoilo substituído com alquilo C_{1-8} (por exemplo, $-CH_3$)).

Numa forma de realização, R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio; e halogéneo (por exemplo, cloro).

Numa forma de realização, Y é CH.

Numa forma de realização, X é CR^3 .

Numa forma de realização, R^3 é selecionado a partir de hidrogénio; hidroxil; halogéneo (por exemplo, flúor ou cloro); ciano; OR^5 (por exemplo, OMe); e $C(=O)NR^7R^8$ (por exemplo, $C(=O)NH_2$ ou $C(=O)N(Me)_2$).

Numa forma de realização, R^3 é selecionado a partir de halogéneo (por exemplo, cloro ou flúor); ciano; e OR^5 em que R^5 é alquilo C_{1-4} (por exemplo, metilo).

Numa forma de realização, R^3 é selecionado a partir de halogéneo (por exemplo, cloro ou flúor) e ciano.

Numa forma de realização, X é N ou C-CN.

Numa forma de realização, X é C-CN.

Numa outra forma de realização, X é N (ou seja, azoto não substituído).

Numa forma de realização, X é C-CN e Y é CH.

Numa forma de realização, X é N e Y é CH.

Ar

Na fórmula (I), Ar é selecionado a partir de arilo de 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; heteroarilo de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; arilo bicíclico, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; e heteroarilo bicíclico, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, Ar é um heteroarilo contendo azoto. Numa forma de realização, Ar é um heteroarilo contendo azoto, em que o átomo de azoto no anel heteroarilo é beta relativamente ao ponto de ligação. Numa outra forma de realização, Ar é um heteroarilo contendo azoto, em que o átomo de azoto é não substituído.

Numa outra forma de realização, Ar é selecionado a partir de fenilo; naftilo; anéis heteroarilo de 5 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um outro membro de anel heteroátomo selecionado a partir de O, N e S; anéis heteroarilo de 6 membros contendo um ou dois membros de anel de azoto; anéis heteroarilo bicíclicos contendo 9 ou 10 membros de anel, dos quais um ou dois são heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada

uma das porções Ar opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, Ar é selecionado a partir de fenilo, piridilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, naftilo, indolilo, azaindolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, piridopiridilo, pirazolopiridinilo, pirrolopiridina, benzoimidazolilo, azobenzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, di-hidrobenzodioxina, naftiridina e di-hidro pirrolopirazolilo, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa outra forma de realização, Ar é selecionado a partir de fenilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, naftilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, azobenzimidazolilo, piridopirazolilo, quinolinilo, piridopiridilo, indolilo, azaindolilo, isoquinolinilo e 2,3-di-hidrobenzofuranilo, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, Ar é um anel bicíclico. Numa outra forma de realização, Ar é um anel heteroarilo bicíclico. Numa forma de realização, Ar é um anel heteroarilo 5,6 bicíclico. Numa outra forma de realização, Ar é um anel heteroarilo 6,6 bicíclico.

Numa forma de realização, Ar é um anel isoquinolinilo (por exemplo, um anel 4-isoquinolinilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, Ar é um anel pirazolilo (por exemplo, um anel 3-pirazolilo), opcionalmente substituído

por um ou mais substituintes R^{13} . Numa forma de realização, Ar é um anel pirazolilo (por exemplo, um anel 3-pirazolilo), substituído por dois ou três substituintes R^{13} (por exemplo, alquilo C_{1-4}).

Numa forma de realização, Ar é um anel pirazolilo (por exemplo, um anel 3-pirazolilo), opcionalmente substituído por dois ou três grupos metilo.

Numa forma de realização, Ar é um anel azaindolilo (por exemplo, um anel 6-aza-indol-4-ilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Ar pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, Ar é não substituído ou é substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogéneo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , amino, mono- ou di-alquilamino C_{1-2} , alquilo C_{1-2} mono- ou di-alquilamino C_{1-2} .

Numa forma de realização, Ar é não substituído.

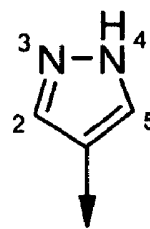
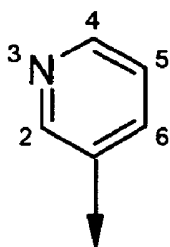
Numa outra forma de realização, Ar é substituído por, pelo menos, um substituinte.

Numa forma de realização, quando Ar é heteroarilo contendo azoto, em que o átomo de azoto no anel heteroarilo é beta relativamente ao ponto de ligação, Ar é substituído por, pelo menos, um substituinte, posicionado α (alfa principal) relativamente ao ponto de ligação; ou seja, adjacente ao

ponto de ligação e, relativamente ao átomo de azoto beta, no lado oposto do anel.

Neste pedido de patente, as referências às posições alfa, alfa principal e beta relacionadas com o grupo Ar dizem respeito à localização de um grupo substituinte relativamente ao ponto de ligação do grupo Ar.

Por exemplo, quando Ar é um grupo piridilo, conforme apresentado abaixo, a seta indica o ponto de ligação do grupo Ar ao anel que contém a porção X-Y. A posição alfa é a posição 2, adjacente ao ponto de ligação. A posição beta é a posição com o número 3. A posição beta principal é a posição com o número 5 e a posição alfa principal é a posição com o número 6.



Para o anel de pirazol, as posições alfa e alfa principal têm os números 2 e 5, respetivamente, e a posição beta tem o número 3. Em alternativa, as posições alfa e alfa principal podem ser as posições com os números 5 e 2, respetivamente, caso em que a posição beta tem o número 4.

R¹ e R²

Na fórmula (I), R¹ e R² são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; halogéneo; ciano; hidroxilo; alquilo C₁₋₈, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹¹; alquenilo C₂₋₈, opcionalmente substituído

por um ou mais substituintes R^{11} ; alquinilo C_{2-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $OC(=O)R^5$; $(SO)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R)^7C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$;

n é 0, 1 ou 2;

m é 0, 1, 2 ou 3;

ou R^1 e R^2 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros e contendo 0, 1 ou 2 membros de anel heteroátomos selecionados a partir de O, N e S e formas oxidadas de N e S, em que o anel aromático ou não aromático é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

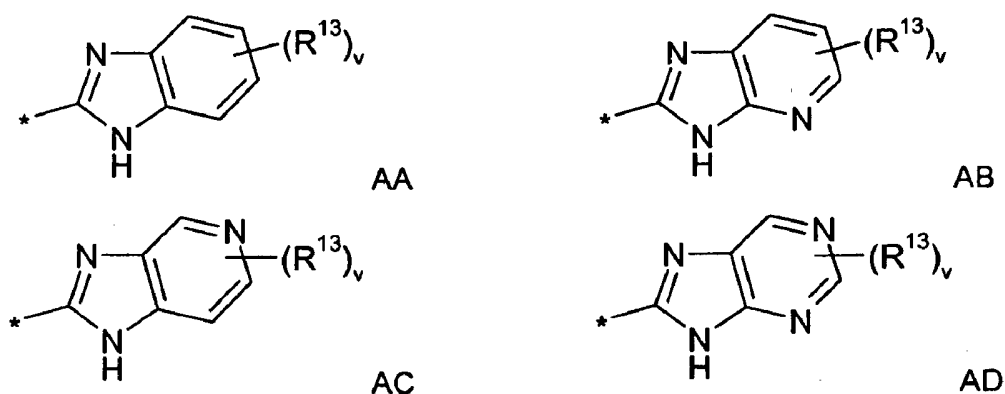
Por exemplo, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem formar um anel aromático de 6 membros, contendo opcionalmente um ou dois membros de anel de azoto e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa forma de realização, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático de 6 membros, em que o referido anel aromático

contém 0, 1 ou 2 membros de anel heteroátomo de azoto (por exemplo, ligam-se para formar fenilo, piridina ou pirimidina), em que o anel aromático é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa outra forma de realização, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel benzeno, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .

Numa outra forma de realização, o anel de imidazol e R^1 e R^2 juntamente, formam um grupo selecionado a partir de grupos AA, AB, AC e AD apresentados abaixo.



Em cada caso, v é 0, 1 ou 2.

Numa forma de realização particular, o anel de imidazol, juntamente com R^1 e R^2 , formam um grupo AA.

Numa outra forma de realização particular, o anel de imidazol, juntamente com R^1 e R^2 formam um grupo AB.

Numa forma de realização, v é 0.

Numa outra forma de realização, v é 1.

Numa outra forma de realização, v é 2.

Quando R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, usualmente estão presentes um ou dois substituintes R^{13} e estes podem ser seleccionados a partir de um grupo consistindo de halogéneo; ciano; hidroxilo; $=O$; um óxido (quando R^{13} está ligado a N ou S); um dióxido (quando R^{13} está ligado a S); alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquênido C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquínido C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; cicloalquênido C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_mOC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_mS(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo, em que o arilo ou heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} .

Numa forma de realização, R^{13} é seleccionado a partir de um grupo que consiste em halogéneo; ciano; hidroxilo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

R^{11} ; alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C=ONR^7R^8$; em que NR^7R^8 , R^{11} , R^{12} e m são como aqui definidos.

A porção R^{12} é selecionada a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; $=O$; hidróxido; $-O-P(O)(OH)_2$; alquilo C_{1-6} ; alcóxido C_{1-6} ; alquênido C_{2-6} ; alquínido C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquênido C_{3-6} ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo; em que as porções de alquilo C_{1-6} , alcóxido C_{1-6} , alquênido C_{2-6} e alquínido C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{14} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquênido C_{3-6} , arilo, heterociclilo e heteroarilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{15} ; e R^{5a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} , R^{14} , R^{15} e m são como aqui definidos.

Numa forma de realização, R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; $=O$; hidróxido; alquilo C_{1-6} ; alcóxido C_{1-6} ; alquênido C_{2-6} ; alquínido C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquênido C_{3-6} ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-NR^7C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -

arilo; $-(CH_2)_m-O-arilo$; $-O-(CH_2)_m-arilo$; $-(CH_2)_m-heterociclilo$; $-O-(CH_2)_m-heterociclilo$; e $-(CH_2)_m-O-heterociclilo$; em que as porções de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} e alquinilo C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{14} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo e heterorilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{15} .

Numa forma de realização, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, substituído por um ou dois substituintes R^{13} selecionados a partir de:

hidroxilo;

flúor;

cloro;

ciano;

grupos heterocíclicos monocíclicos ou bicíclicos de 5-9 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de oxigénio, azoto e enxofre, em que os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $OP(=O)(OH)_2$, $OC(O)R^{5a}$ ou $NR^{7a}R^{8a}$;

heteroarilo de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído por alquilo C_{1-4} ;

um grupo heteroarilo de 9 membros, contendo um anel não aromático de seis membros possuindo 0, 1 ou 2 membros de anel de azoto fundidos num anel de imidazol;

$-O-(CH_2)_m-heterociclilo$, onde m é 0, 1 ou 2 e o heterociclilo é um anel saturado de 4 a 7 membros contendo um membro de anel heteroátomo de azoto e, opcionalmente, um

segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e em que o referido anel saturado é opcionalmente substituído por um ou grupos alquilo C_{1-6} ; alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidróxido e $NR^{7a}R^{8a}$; alquilo C^{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes $NR^{7a}R^{8a}$; $(CH_2)_m-NR^7R^8$, onde m é 1, 2 ou 3 e NR^7R^8 forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12a} selecionados a partir de alquilo C_{1-6} e $NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; em que m é 0, e R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são como aqui definidos.

Numa outra forma de realização, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, substituído por um ou dois substituintes R^{13} selecionados a partir de:

hidróxido;

flúor;

cloro;

ciano;

grupos heterocíclicos de 5-7 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de oxigénio, azoto e enxofre, em que os referidos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos por alquilo C_{1-6} ou $NR^{7a}R^{8a}$;

heteroarilo de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído por alquilo C_{1-4} ;

alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidróxido e $NR^{7a}R^{8a}$;

alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes $NR^{7a}R^{8a}$;

$(CH_2)_m-NR^7R^8$, onde m é 1, 2 ou 3 e NR^7R^8 forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12a} selecionados a partir de alquilo C_{1-6} e $NR^{7a}R^{8a}$; e

$-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$;

em que m é 0, e R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são como aqui definidos.

Numa outra forma de realização, R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, substituído por um ou dois substituintes R^{13} selecionados a partir de:

hidroxi;

flúor;

grupos heterocíclicos não aromáticos de 5-7 membros, contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, sendo os referidos grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados a partir de alquilo C_{1-4} e $NR^{7b}R^{8b}$;

alcoxilo C_{1-4} , opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de hidroxi e $NR^{7b}R^{8b}$;

alquilo C_{1-4} , opcionalmente substituído por $NR^{7b}R^{8b}$;

grupos heteroarilo de 5 membros, contendo um membro de anel de azoto e até dois outros membros de anel heteroátomo selecionados a partir de N, S e O, desde que não mais do que um dos outros dois membros de anel heteroátomo possa ser O ou S; em que o grupo de heteroarilo é opcionalmente substituído por alquilo C_{1-4} ; e

$-C(=O)NR^{7b}R^{8b}$; em que R^{7b} e R^{8b} são, cada um, selecionados a partir de hidrogénio e alquilo C_{1-4} , ou $NR^{7b}R^{8b}$ forma um grupo heterocíclico saturado selecionado a partir de pirrolidina, piperidina, piperazina, azepina, diazepina, morfolina e tiomorfolina, em que o grupo heterocíclico saturado é opcionalmente substituído por alquilo C_{1-4} , amino, mono-alquilo C_{1-4} ou di-alquilo C_{1-4} .

Numa forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de um grupo que consiste em heteroarilo contendo azoto, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ em que m é zero; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ em que m é zero; $(CH_2)_m$ -heterocicti), $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo, e $-(CH_2)_m-O$ -heterociclilo em que o heterociclilo são grupos heterocíclicos contendo azoto e podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} .

Noutra outra forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, em que m é zero ou um e o heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} . Numa forma de realização m é zero e noutra forma de realização m é um.

Noutra forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, em que o heterociclilo é um heterociclilo contendo azoto e o heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} . Noutra forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, em que o heterociclilo é um heterociclilo saturado contendo azoto e o heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} .

Numa forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, em que o heterociclilo é um heterociclilo contendo azoto e o heterociclilo é substituído por um ou mais substituintes R^{12} . Noutra forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, em que o heterociclilo é um heterociclilo saturado contendo azoto e o heterociclilo é substituído por um ou mais substituintes R^{12} . Numa forma de realização, R^{12} é selecionado de entre o grupo consistindo de halogéneo: ciano; $=O$; hidroxil; alquilo C_{1-6} ; alcoxilo C_{1-6} ; alquênilo C_{2-6} ; alquínilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquênilo C_{3-6} ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo. Noutra forma de realização, R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo C_{1-6} (por exemplo, metilo) e $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (por exemplo, NMe_2).

Numa forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo ou alcoxilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} . Numa forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de alcoxilo C_{1-6} (por exemplo, alcoxilo C_{1-4} ou alcoxilo C_{1-2}), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} , em que R^{11} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; $=O$; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alquênilo C_{2-6} ; alquínilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquênilo C_{3-6} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo;

$-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)OR}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC(=O)R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(O)}_n\text{R}^5$;
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^{7a})\text{C(=O)R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)NR}^{7a}\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{10a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-arilo}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-arilo}$;
 $\text{-O-}(\text{CH}_2)_m\text{-arilo}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-heterociclilo}$; $\text{-O-}(\text{CH}_2)_m\text{-heterociclilo}$; e $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-heterociclilo}$.

Numa forma de realização, R^{13} é selecionado a partir de alcoxilo C_2 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} , em que R^{11} é selecionado a partir de $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-heterociclilo}$; $\text{-O-}(\text{CH}_2)_m\text{-heterociclilo}$; e $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-heterociclilo}$. Numa forma de realização, R^{11} é $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ e numa outra realização, m é zero e R^{7a} e R^{8a} são alquilo C_{1-4} (por exemplo, metilo).

Numa forma de realização, R^{13} é $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)R}^5$ em que R^5 é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo. Numa forma de realização R^5 é heterociclilo, e noutra forma de realização R^5 é heterociclilo contendo azoto.

Numa forma de realização, estão presentes um ou dois substituintes R^{13} . Dentro destes subgrupos de compostos, numa forma de realização está presente um substituinte R^{13} . Noutra forma de realização, estão presentes dois substituintes R^{13} . Quando estão presentes dois substituintes, prefere-se que pelo menos um seja selecionado a partir de halogéneo, alquilo C_{1-4} e alcoxí C_{1-4} .

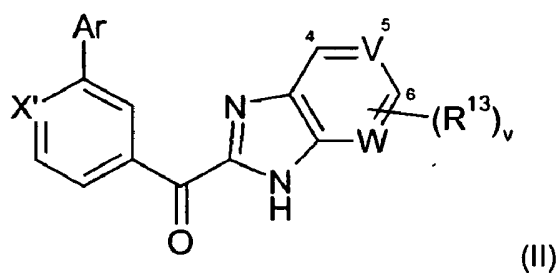
4.

Numa forma de realização, R^{14} é selecionado a partir de hidroxí; halogéneo; ciano; alcoxí C_{1-4} ; alcoxí C_{1-4} -alcoxí C_{2-4} ; e hidroxí-alcoxí C_{2-4} ;

Numa forma de realização, R^{15} é selecionado a partir de hidroxí; halogéneo; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-2} ; alcoxi C_{1-2} -alcoxi C_{2-4} ; hidroxí-alcoxi C_{2-4} ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-(SO)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$.

Subgrupos preferidos de compostos

Um subgrupo preferido de compostos no âmbito da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (II):



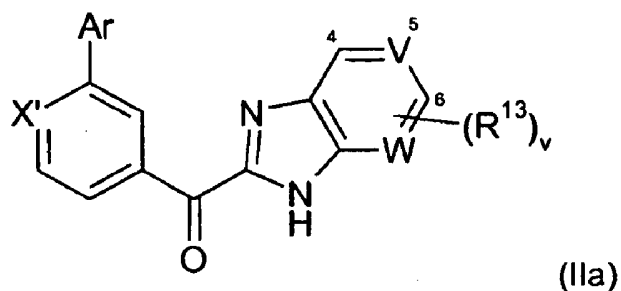
ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma; em que X' é N ou C-CN; V e W são selecionados a partir de N, CH e C- R^{13} ;

v é 0, 1 ou 2; e Ar e R^{13} são como aqui definidos.

Numa forma de realização, V é C- R^{13} e W é CH ou N.

Numa forma de realização X' é N. Numa forma de realização X' é C-CN.

Numa forma de realização no âmbito da fórmula (II), é proporcionado um composto da fórmula (IIa):



ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma; em que:
X' é N ou C-CN;

V e W são selecionados a partir de N, CH e C-R¹³;

v é 0, 1 ou 2;

R¹³ é selecionado a partir do grupo R^{13a} que consiste em halogéneo; ciano; hidroxilo; =O; um óxido (quando R¹³ está ligado a N ou S); alquilo C₁₋₆, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11a}; alcoxilo C₁₋₆, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11a}; cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12a}; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12a}; (CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b};

-(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-heterociclilo; -O-(CH₂)_m-heterociclilo; e -(CH₂)_m-O-heterociclilo, em que o heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12a};

Ar é tal como aqui definido;

R^{11a} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; =O; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; heterociclilo;

-(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-heterocicti); -O-(CH₂)_m-heterociclilo; e -(CH₂)_m-O-heterociclilo;

R^{12a} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alcoxilo C₁₋₆; -(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b};

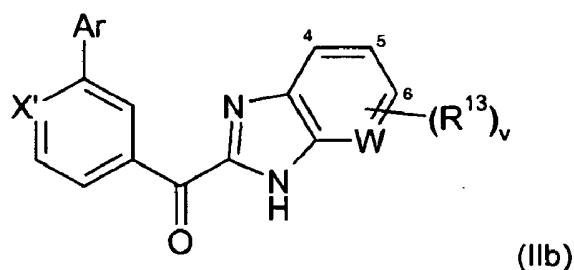
$-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7b}\text{R}^{8b}$; $-(\text{CH}_2)_m$ -heterociclilo; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -heterociclilo; e $-(\text{CH}_2)_m$ -O-heterociclilo;

R^{5b} é hidrogénio ou alquilo C_{1-4} ;

R^{7b} e R^{8b} são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo e alcoxí C_{1-4} e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxí C_{1-4} e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxí C_{1-4} e ciano; ou $\text{NR}^{7b}\text{R}^{8b}$ forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , acilo C_{1-4} , alcóxicarbonilo C_{1-4} e alquilsulfonilo C_{1-4} .

Numa forma de realização X' é N. Numa forma de realização X' é C-CN.

Noutra forma de realização no âmbito da fórmula (II), é proporcionado um composto da fórmula (IIb):

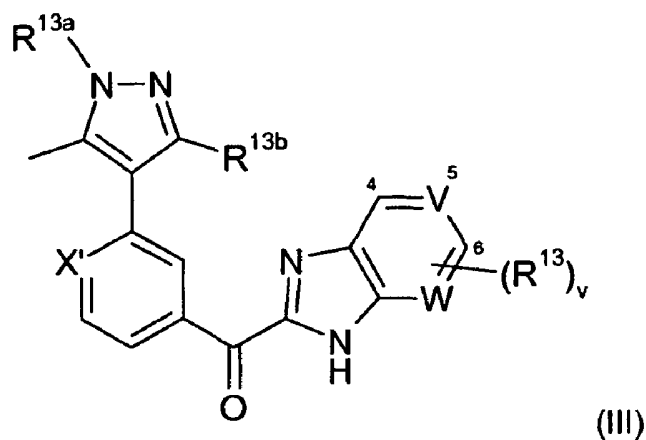


ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma; em que X' é N ou C-CN; W é seleccionado a partir de N, CH e C- R^{13} ; v é 0, 1 ou 2; e Ar e R^{13} são como aqui definidos.

Numa forma de realização X' é N. Numa forma de realização X' é C-CN.

No âmbito das fórmulas (II), (IIa) e (IIb), a porção Ar pode ser, por exemplo, seleccionada a partir de grupos substituídos ou não substituídos (tal como aqui definido) de isoquinolina, pirazol e azaindol (particularmente 6-aza-indol-4ilo).

Por conseguinte, noutra forma de realização no âmbito da fórmula (II), é proporcionado um composto da fórmula (III):



ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma; X' é N ou C-CN; W é CH ou N; V é CH, N ou C- R^{13} ; R^{13a} e R^{13b} são, cada um, seleccionados a partir de R^{13} ; e v e R^{13} são como aqui definidos.

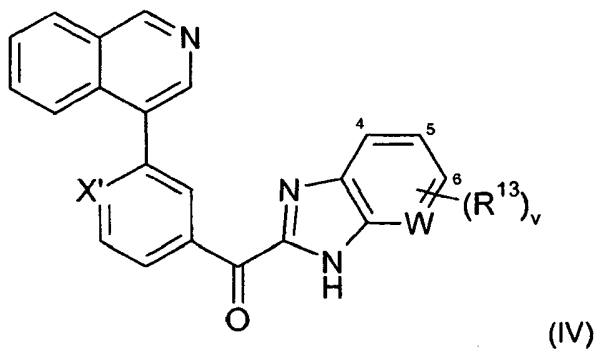
Numa forma de realização no âmbito da fórmula (III), R^{13a} é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo C_{1-3} ; e R^{13b} é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo C_{1-3} em que o

alquilo C_{1-3} é opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor.

Noutra forma de realização, R^{13a} é hidrogénio ou metilo (mais preferivelmente metilo) e R^{13b} é metilo.

Numa forma de realização X' é N. Numa forma de realização X' é C-CN.

Noutra forma de realização no âmbito da fórmula (II), é proporcionado um composto da fórmula (IV):

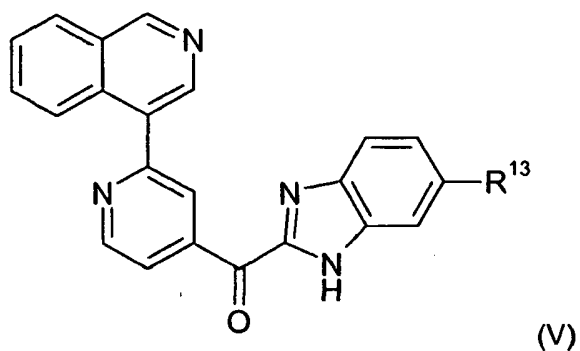


ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma; em que X' , W , R^{13} e v são tal como aqui definidos.

Numa forma de realização X' é N. Numa forma de realização X' é C-CN.

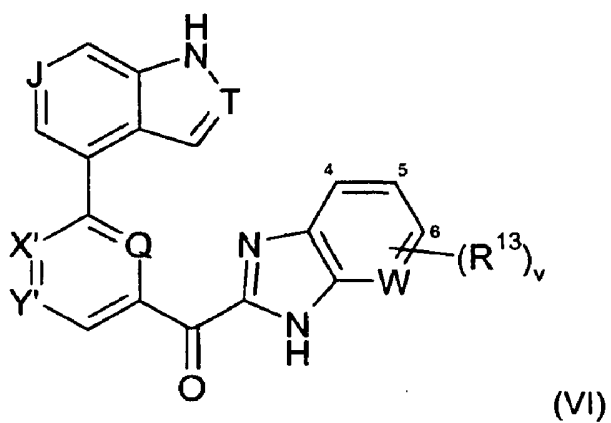
No âmbito das fórmulas (II), (IIa), (IIb), (III) e (IV) prefere-se que um substituinte R^{13} esteja ligado à posição 5 ou 6 do anel de benzimidazol (ou aza-benzoimidazol ou diaza-benzoimidazol).

No âmbito da fórmula (IV), um subgrupo particular de compostos é o grupo de compostos com a fórmula (V):



ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma, em que R^{13} é tal como aqui definido.

Noutra forma de realização no âmbito da fórmula (II), é proporcionado um composto da fórmula (VI):



ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido da mesma; em que J é CH, C- R^{13} ou N, T é CH ou N, v é 0, 1 ou 2 e R^{13} é como aqui definido.

Noutra forma de realização no âmbito da fórmula (VI), J é CH ou N e T é CH.

Noutra forma de realização no âmbito da fórmula (VI), J é N e T é CH.

Noutra forma de realização no âmbito da fórmula (VI), J é CH e T é CH.

Em cada uma das fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IV), (V) e (VI) (por exemplo, em cada uma das fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) e (V)), pode ser selecionado um grupo R^{13} substituinte a partir de:

(a) $-O_m-(\text{alquileno } C_{1-4})_n-[Sol]$, em que m é 0 ou 1 e n é 0 ou 1 e o alquileno é de cadeia linear ou de cadeia ramificada, desde que quando m e n são ambos 1 e Sol está ligado por um átomo de azoto ao alquileno C_{1-4} , exista pelo menos dois átomos de carbono no alquileno C_{1-4} em linha entre O e [Sol];

(b) $-(C=OHSol)$;

(c) $(SO_2)-[Sol]$

(d) alcoxi C_{2-4} mono- ou di-hidroxi, desde que quando dois grupos hidroxilo estiverem presentes, não estejam ligados ao mesmo átomo de carbono; e

em que [Sol] é selecionado a partir de:

(i) $NR^{18}R^{19}$, em que R^{18} é selecionado a partir de hidrogénio, e alquilo C_{1-3} , em que o alquilo C_{1-3} é opcionalmente substituído por hidroxilo, amino ou mono- ou di-metilamino; e R^{19} é selecionado a partir de R^{18} e anéis heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos contendo de 4 a 8 membros de anel e contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de N e O; e em que os anéis

heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquilo C_{1-4} , hidroxil, amino, mono-alquilamino- C_{1-2} e mono-alquilamino- C_{1-2} e substituíram opcionalmente anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel selecionado a partir de azoto e oxigénio, em que os substituintes ideais para os anéis heterocíclicos saturados são selecionados a partir de hidroxilo e metilo; e

(ii) anéis heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos contendo de 4 a 8 membros de anel e contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de N e O; e em que os anéis heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquilo C_{1-4} , hidroxil, $OP(=O)(OH)_2$, amino, amino-alcanoiloxi- C_{1-4} , mono-alquilamino- C_{1-2} e mono-alquilamino- C_{1-2} e substituíram opcionalmente anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel selecionado a partir de azoto e oxigénio, em que os substituintes ideais para os anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros são selecionados a partir de hidroxilo e metilo.

Numa forma de realização, [Sol] é selecionado a partir de:

(i) $NR^{18}R^{19}$, em que R^{18} é selecionado a partir de hidrogénio, e alquilo C_{1-3} , em o alquilo C_{1-3} é opcionalmente substituído por hidroxilo, amino ou mono- ou di-metilamino; e R^{19} é selecionado a partir de R^{18} e anéis heterocíclicos

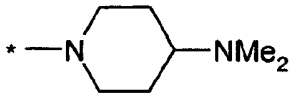
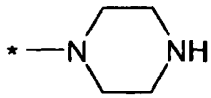
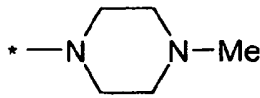
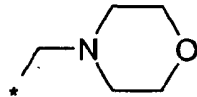
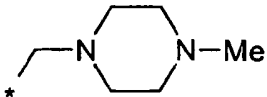
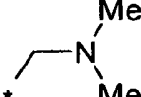
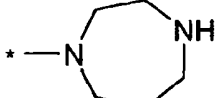
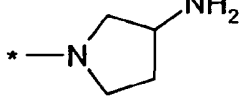
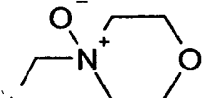
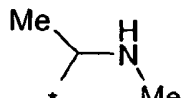
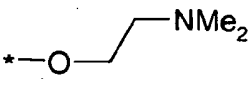
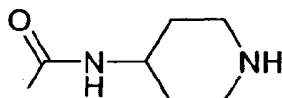
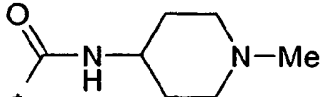
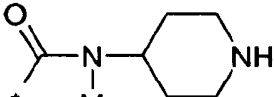
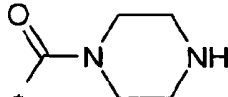
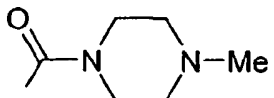
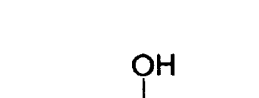
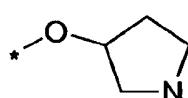
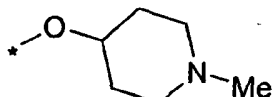
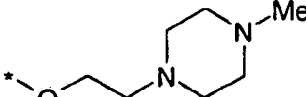
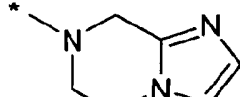
saturados monocíclicos e bicíclicos contendo de 4 a 8 membros de anel e contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de N e O; e em que os anéis heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquilo C_{1-4} , hidroxil, amino, mono-alquilamino- C_{1-2} e mono-alquilamino- C_{1-2} e substituíram opcionalmente anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel selecionado a partir de azoto e oxigénio, em que os substituintes ideais para os anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros são selecionados a partir de hidroxilo e metilo; e

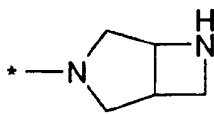
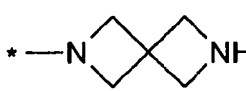
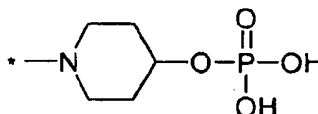
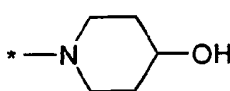
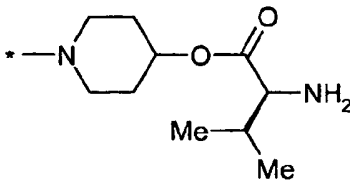
(ii) anéis heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos contendo de 4 a 8 membros de anel e contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel heteroátomo selecionado a partir de N e O; e em que os anéis heterocíclicos saturados monocíclicos e bicíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquilo C_{1-4} , hidroxil, amino, mono-alquilamino- C_{1-2} e mono-alquilamino- C_{1-2} e substituíram opcionalmente anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros contendo um membro de anel de azoto e, opcionalmente, um segundo membro de anel selecionado a partir de azoto e oxigénio, em que os substituintes ideais para os anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros são selecionados a partir de hidroxilo e metilo.

Quando apenas está presente um grupo substituinte R^{13} , o mesmo pode, por exemplo, ser selecionado a partir de (a), (b) e (c) acima.

Quando estão presentes mais do que um (por exemplo, dois) grupos substituintes R^{13} , um pode ser selecionado a partir de (a), (b) e (c) indicado acima e o(s) outro(s) pode(m) ser selecionado(s) a partir de hidroxil, metil, metoxil e flúor, por exemplo.

Os grupos substituintes particulares R^{13} incluem os grupos A a Z na tabela abaixo. Os asteriscos indicam o ponto de ligação ao grupo benzoimidazol ou aza- ou diaza-benzoimidazol.

 A	 B	 C
 D	 E	 F
 G	 H	 I
 J	 K	 L
 M	 N	 O
 P	 Q	 R
		

S	T	U
 V	 W	 X
 Y	 Z	

Numa forma de realização, um subconjunto de grupos substituintes R^{13} consiste de grupos A a Q.

Um grupo preferido é o grupo A.

Numa forma de realização particular, a invenção proporciona um composto da fórmula (I), ou um sal, tautómero, solvato ou N-óxido da mesma, em que:

Q é CH;

X é N, N^+-O^- ou CR^3 ;

Y é N ou CR^{3a} ;

R^3 é selecionado a partir de hidrogénio; hidroxí; halogénio (por exemplo, flúor ou cloro); ciano; OR^5 (por exemplo, OMe); e $C(=O)NR^7R^8$ (por exemplo, $C(=O)NH_2$ ou $C(=O)N(Me)_2$);

R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio; halogénio (por exemplo, cloro) e anéis heteroarilo de 5 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados a partir de N e S e sendo opcionalmente substituídos com alquilo C_{1-6} (por exemplo, tiofeno não substituído ou pirazoilo substituído com alquilo C_{1-8} (por exemplo, $-CH_3$));

R^1 e R^2 são selecionados independentemente a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} (por exemplo, metilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R_{11} (por exemplo, um grupo heterociclilo como o piperidinilo, em que o grupo heterociclilo (por exemplo, piperidinilo) é substituído por um substituinte R^{15} como $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (por exemplo, em que R^{7a} e R^{7b} são ambos metilo) e heteroarilo (por exemplo, pirazolilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} , por exemplo, alquilo C_{1-6} , como metilo;

ou R^1 e R^2 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático de 6 membros, em que o referido anel aromático contém 0, 1 ou 2 membros de anel heteroátomo de azoto (por exemplo, em que o referido anel aromático é um anel benzeno, piridina ou pirimidina), em que o anel aromático é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2) substituintes R^{13} , por exemplo, em que R^{13} é selecionado a partir do grupo consistindo de:

- halogénio (por exemplo, flúor, cloro);
- hidroxil;
- alquilo C_{1-6} (por exemplo, metilo ou etilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} (por exemplo, substituintes R^{11} selecionados a partir de heterociclilos como N-metil piperazinilo, morfolinilo, N-óxido morfolinilo; e
- $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ como NHMe, $N(Me)_2$;
- alcóxido C_{1-6} (por exemplo, metoxi, etoxi ou propoxi), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} , por exemplo, substituintes R^{11} selecionados a partir de hidroxilo, $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ como $N(Me)_2$ (por exemplo, para formar OMe, $-OCH_2CH_2N(Me)_2$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$);

- heterocicclilo (por exemplo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, diazepinilo, azababiciclohexilo, diazaspiroheptilo, diazababicicloheptilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} , por exemplo em que R^{12} é selecionado a partir de hidroxilo; =O, alquilo C_{1-6} (por exemplo, metilo, isopropilo); $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (por exemplo, NH_2 , $N(Me)_2$), $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ (por exemplo, $-OC(=O)-CH(CH_2CH_3)_2NH_2$); $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ (por exemplo, $-C(=O)O^tBu$); $-O-P(O)(OH)_2$ e heterocicilo (por exemplo, piperidinilo);
- $-(CH_2)_m-NR^7R^8$ (por exemplo, $-NH$ -pirrolidinilo);
- $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ (por exemplo, $-C(=O)$ -piperazinilo, $-C(=O)$ -(N-metil-piperazinilo));
- $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ (por exemplo, $-C(=O)NH$ -(N-metil-piperidinilo), $-C(=O)NH$ -piperidinilo, $-C(=O)NMe$ -piperidinilo);
- $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$ (por exemplo, $-SO_2N(CH_3)(CH_2CH_2NH_2)$, $-SO_2$ -piperazinilo); e
- $-O-(CH_2)_m$ -heterocicclilo (por exemplo, O -pirrolidinilo, $-O$ -(N-metilpiperidinilo) e $-O-CH_2CH_2$ -(N-metilpiperazinilo).

Ar é selecionado a partir de:

- arilo de 6 membros (por exemplo, fenilo), opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes R^{13} ;
- heteroarilo de 5 ou 6 membros (por exemplo, piridilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo), opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes R^{13} ;
- arilo bicíclico (por exemplo, naftilo), opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes R^{13} ; e
- heteroarilo bicíclico (por exemplo, indolilo, azaindolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, piridopiridilo,

pirazolopiridinilo, pirrolopiridina, benzoimidazolilo, azobenzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzfuranilo, di-hidro-benzodioxina, naftiridina, di-hidropirrolopirazolilo), opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes R^{13} ; por exemplo, em que os substituintes R^{13} no grupo Ar são selecionados a partir de:

- halogénio (por exemplo, flúor);
- alquilo C_{1-6} (por exemplo, metilo, isopropilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} (por exemplo, substituintes selecionados a partir do grupo consistindo de hidroxilo e $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; por exemplo, para formar CH_3 , $CH(CH_3)_2$, CH_2OH , $CH_2NHCH_2CH_3$);
- alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} (por exemplo, OMe);
- arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} (por exemplo, fenilo não substituído);
- heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} (por exemplo, piperazinilo, piperazinilo-boc);
- $-(CH_2)_m-NR^7R^8$ (por exemplo, NH_2); e
- $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$ (por exemplo, $-SO_2NHMe$).

Os diferentes grupos funcionais e substituintes que formam os compostos da fórmula (I) são geralmente escolhidos de modo que o peso molecular do composto da fórmula (I) não seja superior a 1000. Mais geralmente, o peso molecular do composto será menor do que 750, por exemplo, menos do que 700, ou menos do que 650, ou menos do que 600, ou menos do que 550. Mais preferivelmente, o peso molecular é inferior a 525 e, por exemplo, é 500 ou inferior.

Compostos particulares da invenção são como se ilustra nos exemplos abaixo e incluem:

[2-((2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il)-[5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2-il]-metanona;
 [2-((2-Fluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(2-fluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona;
 (6'-Fluoro-2'-metoksi-bifenil-3-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;
 1H-Imidazol-2-il)-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-metanona;
 (1H-Imidazol-2-il)-(2-fenil-piridin-4-il)-metanona;
 (1H-Imidazol-2-il)-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona;
 (1H-Imidazol-2-il)-(3-tiofen-3-il-fenil)-metanona;
 [2-((4-Hidroximetil-fenil)-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;
 (1H-Imidazol-2-il)-[2-(3-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona;
 (3-Cloro-5-tiofen-3-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;
 (3'-Amino-bifenil-3-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;
 (3-Cloro-5-tiazol-4-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;
 (3,5-Di-tiofen-3-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;
 (1H-imidazol-2-il)-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-tiofen-3-il-fenil]-metanona;
 [2-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;
 [2-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;
 [2-((3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;
 (5-Morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-fenil-piridin-4-il)-metanona;
 [2-((2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[2-((2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona;

[2-((4-Hidroximetil-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[2-((2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1 H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[2-((2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[2-((2-Metoxi-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[4-((4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il)-[2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona;

(6-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[2-((2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-1-oxi-piridin-4-il)-[5-(4-oxi-morfolin-4-ilmetil)-1 H-benzoimidazol-2-il]-metanona;

(4-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (por exemplo, sal de formato);

[2-((2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il)-(4-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona (por exemplo, sal cloridrato);

(4-Hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (por exemplo, sal metanossulfonato);

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[4-(1-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (por exemplo, sal trifluoroacetato);

(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (por exemplo, sal de formato);

[5-((2-Dimetilamino-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

(6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

2-((2-Isoquinolin-4-il-piridina-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico piperidin-4-ilamida (por exemplo, sal de formato);

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (por exemplo, sal de formato);

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il-[6-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoi midazol-2-il]-metanona (por exemplo, sal de formato);

5-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2'-metoxi-bifenil-2-carbonitrilo (por exemplo, sal trifluoroacetato);

[5-((4-Dimetilamino-pipedin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (por exemplo, sal cloridrato);

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona;

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-(5-piperazin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

[5-((3-Amino-pirrolidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

(5,7-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (por exemplo, sal cloridrato);

(5,7-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (por exemplo, sal cloridrato);

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-2,3']bipiridinil4-il)-metanona (por exemplo, sal de formato);

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanona;
 [5-((2,3-Di-hidroxi-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;
 2-((2-Isoquinolin-4-il-piridina-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico metil-piperidin-4-il amida;
 2-((2-Isoquinolin-4-il-piridina-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (1-metil-piperidin-4-il)-amida;
 4-((5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-carbanil)-2-(5-etilaminometil-piridin-3-il)-benzonitrilo;
 [2-((2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona;
 [5-((4-Isopropil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;
 4-{4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzimidazol-2-carbonil]-4'-metil[2,3']bipiridinil-6'-il}piperazina-1-éster *tert*-butílico de ácido carboxílico
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4'-metil-6'-piperazin-1-il-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1H-indol-4-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona (por exemplo, sal metanossulfonato);

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-quinolin-3-il-piridin-4-il)-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-naftalen-1-il-piridin-4-il)-metanona;

[2,4']Bipiridinil-4-il-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoi midazol-2-il]-metanona;

[2,3']Bipiridinil-4-il-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4'-metoxi-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(6'-fluoro-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona;

2-{4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-piridin-2-il}-N-metil-benzenesulfonamida;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-piridin4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-

il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-
[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-4-il]-metanona (sal
trifluoroacetato);

[2-((2,3-Di-hidro-benzofuran-7-il)-piridin-4-il)-[6-(4-
dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-
metanona (sal cloridrato);

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-
[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona
(sal de formato);

(5'-Amino-[2,3']bipiridinil-4-il)-[6-(4-dimetilamino-
piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal de
formato);

[2-((2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piridin-4-il)-[6-
(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-
metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-7-fluoro-1H-
benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-
metanona (por exemplo, sal trifluoroacetato);

[2-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-9H-purin-8-il)-(2-
isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

(2-[1,4]-Diazepan-1-il-9H-purin-8-il)-(2-isoquinolin-4-il-
piridin-4-il)-metanona;

[5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

[5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
b]piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-
piridin-4-il]-metanona;

4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-
carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo;

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-
carbonil]-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-piridin-3-il-benzonitrilo;

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-carbonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo;

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo;

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

[5-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)]-[2-(2,3-difloro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(5-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (por exemplo, sal cloridrato);

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (por exemplo, sal cloridrato);

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2,5-dimetil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-imidazo[4,5-c]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-piridin-4-il)-metanona;

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-
 (2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona;
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-
 (2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il-piridin-4-il)-metanona;
 (2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-[6-(4-dimetilamino-
 piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona;
 [5-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-3-il)-(5-
 dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;
 [5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;
 [5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-
 piridin-4-il]-metanona;
 [5-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridin-2-il)-[2-(2,3-difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-
 il]-metanona;
 (5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-il)-(2-
 isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;
 (2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-5-piperazin-1-il-3H-
 imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona;
 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridina-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo;
 2-Isoquinolin-4-il-4-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-
 b]piridina-2-carbonil)-benzonitrilo;
 [5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridine-2-il)-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-
 4-il]-metanona;
 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridina-2-carbonil]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-
 il)-benzonitrilo];
 [2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il)-(5-
 piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-il)-metanona;

(5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-il)-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona;
 (5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona;
 [5-((3-Amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;
 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo;
 2-((3-Metil-isoquinolin-4-il)-4-[5-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo;
 5-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-metoxi-bifenil-2-amida ácido carboxílico;
 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzonitrilo;
 2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-[6-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo;
 (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(piperazina-1-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metanona;
 4-((5-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;
 2-Isoquinolin-4-il-4-[6-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo;
 4-((6-Cloro-1H-benzoimidazol-2-carbonil)-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo; (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(piperazina-1-sulfonil)-1H-benzoimidazo-2-il]-metanona;
 [6-((Piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona;
 4-[6-(Piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;
 2-((3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-4-[6-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo;

2-((4-Ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-benzoimidazol-5-ácido sulfônico (2-amino-etil)-metil-amida;

2-((3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4-[6-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo;

6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-metanona;

4-((5-Piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

(5-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona;

4-[2-(2-Isoquinolin-4-il-piridina-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-[1,4]diazepano-1-éster *tert*-butílico de ácido carboxílico;

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(piperazina-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona;

4-[2-(2-Isoquinolin-4-il-piridina-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazina-1-éster *tert*-butílico de ácido carboxílico; e

4-[2-(4-Ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazina-1-éster *tert*-butílico de ácido carboxílico;

e sais, solvatos, tautómeros e N-óxidos dos mesmos.

Um outro grupo de compostos específicos da invenção consiste dos compostos:

4-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-N,N-dimetil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;

[6-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-fenil)-metanona;

[6-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-hidroxi-3-isoquinolin-4-il-fenil)-metanona;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(2-metil-5,6-di-hidro-4H-pirrólo [1,2-b]pirazol-3-il)-benzonitrilo;

4-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

(S)-2-amino-3-metil-butíric-ácido-1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il éster;

ácido-fosfórico-mono-(1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il) éster;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(5-metoxi-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil}-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(pirrolidin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

e

4-[5-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

e sais, solvatos, tautómeros e N-óxidos dos mesmos.

Vantagens dos compostos da Invenção

Os compostos da fórmula (I) têm um número de vantagens. Por exemplo, os compostos da fórmula (I) têm propriedades fisioquímicas e ADMET vantajosas.

Sais, Solvatos, Tautómeros, Isómeros, N-óxidos, Ésteres, Pro-fármacos e Isótopos

Uma referência a um composto da fórmula (I), e subgrupos da mesma inclui também formas iônicas, sais, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, pro-fármacos, isótopos e as suas formas protegidas, por exemplo, como discutido abaixo; de preferência, os seus sais ou os tautómeros ou isómeros ou N-óxidos ou solvatos; e mais

preferencialmente, os seus sais ou tautômeros ou N-óxidos ou solvatos.

Sais

Muitos dos compostos da fórmula (I) podem existir sob a forma de sais, por exemplo sais de adição de ácidos ou, em certos casos, os sais de bases orgânicas e inorgânicas, tais como sais de carboxilato, sulfonato e fosfato. Todos estes sais estão dentro do âmbito da presente invenção, e as referências a compostos com a fórmula (I) incluem as formas de sal dos compostos.

Os sais da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto inicial que contém uma quantidade básica ou ácida por métodos químicos convencionais, tais como os métodos descritos em "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto 2002. Geralmente, esses sais podem ser preparados por reação do ácido livre ou formas de base destes compostos com a base ou ácido apropriados em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos tais como o éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo são usados.

Os sais de adição de ácido podem ser formados com uma grande variedade de ácidos, tanto inorgânicos como orgânicos. Exemplos de sais de adição de ácido incluem sais formados com um ácido selecionado de entre o grupo que consiste nos ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por exemplo, L-ascórbico), L-aspartico, benzenossulfônico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)canfórico, canfor-

sulfônico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, cáprico, caproico, caprílico, cinâmico, cítrico, ciclâmico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-dissulfônico, etanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, gluco-heptônico, D-glucônico, glucurônico (por exemplo, D-glucurônico), glutâmico (por exemplo, L-glutâmico), α -oxoglutárico, glicólico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, isetiônico, (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico, lactobiônico, maleico, málico, (-)-L-málico, malônico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanossulfônico, naftaleno-2-sulfônico, naftaleno-1, 5-dissulfônico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotinico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiônico, L-pirolutâmico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tânico, (+)-L-tartárico, tiociânico, p-toluenossulfônico, ácidos undecilénico e valérico, bem como os aminoácidos acilados e resinas de permuta iônica.

Um grupo particular de sais consiste em sais formados a partir de ácido acético, clorídrico, iodídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiônico, fumárico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, metanossulfônico (mesilato), etanossulfônico, naftalenossulfônico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malônico, glucurônico e lactobiônico.

Um subgrupo de sais consiste em sais formados a partir dos ácidos clorídrico, acético, metanossulfônico, adípico, L-aspartico e DL-láctico.

Um outro subgrupo de sais consiste em sais de acetato, mesilato, etanossulfonato, DL-lactato, adipato, D-glucuronato, D-gluconato e cloridrato.

Se o composto for aniónico, ou tiver um grupo funcional que possa ser aniónico (por exemplo, -COOH pode ser -COO-), então um sal pode ser formado com um catião adequado. Exemplos de catiões inorgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, iões de metais alcalinos, tais como Na^+ e K^+ , catiões de metais alcalinoterrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros catiões tais como o Al^{3+} . Exemplos de catiões orgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, iões de amónio (por exemplo, NH_4^+) e iões de amónio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Os exemplos de alguns iões de amónio substituídos adequados são os que derivam de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, e trometamina, assim como os aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um ião de amónio quaternário comum é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Quando os compostos de fórmula (I) contêm uma função amina, estes podem formar sais de amónio quaternário, por exemplo por reação com um agente de alquilação de acordo com métodos bem conhecidos do perito na arte. Tais compostos de amónio quaternários estão dentro do âmbito da fórmula (I).

Os compostos da invenção podem existir como mono- ou dissais, dependendo do pK_a do ácido do qual o sal é formado.

As formas de sal dos compostos da presente invenção são tipicamente sais farmaceuticamente aceitáveis, e os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são discutidos em Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. No entanto, os sais que não são farmaceuticamente aceitáveis podem também ser preparados como formas intermédias que podem então ser convertidas em sais farmaceuticamente aceitáveis. Tais formas de sais farmaceuticamente não aceitáveis, que podem ser úteis, por exemplo, na purificação ou separação dos compostos da invenção, também formam parte da invenção.

Os sais preferidos para utilização na preparação de composições líquidas (por exemplo, aquosas) dos compostos de fórmulas (I) e os subgrupos e exemplos dos mesmos como aqui descritos são sais que têm uma solubilidade num determinado veículo líquido (por exemplo água) superior a 10 mg/mL do veículo líquido (por exemplo água), mais tipicamente superior a 15 mg/mL e de preferência superior a 20 mg/mL.

Numa forma de realização da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo uma solução aquosa contendo um composto da fórmula (I) e subgrupos ou exemplos da mesma, tal como aqui definidos, sob a forma de um sal numa concentração superior a 10 mg/mL, tipicamente superior a 15 mg/mL e preferencialmente superior a 20 mg/mL.

N-óxidos

Os compostos da fórmula (I) que contém uma função amina podem também formar N-óxidos. Uma referência aqui feita a

um composto de fórmula (I) que contém uma função amina também inclui o N-óxido.

Quando um composto contém várias funções amina, um ou mais do que um átomo de azoto pode ser oxidado para formar um N-óxido. Os exemplos particulares de N-óxidos são os N-óxidos de amina terciária ou de um átomo de azoto de um heterociclo contendo azoto.

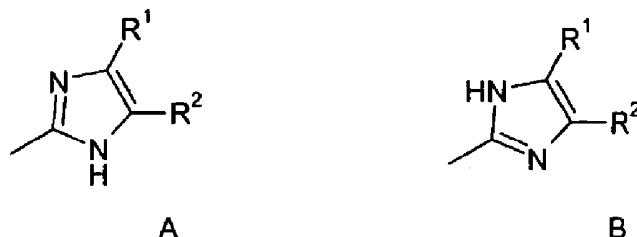
Os N-óxidos podem ser formados por tratamento da amina correspondente com um agente oxidante tal como peróxido de hidrogénio ou um per-ácido (por exemplo um ácido peroxicarboxílico), ver por exemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edição, Wiley Interscience, páginas. Mais particularmente, os N-óxidos podem ser feitos pelo processo de LW Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), no qual o composto amina é feito reagir com ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por exemplo, num solvente inerte tal como o diclorometano.

Isómeros Geométricos e tautómeros

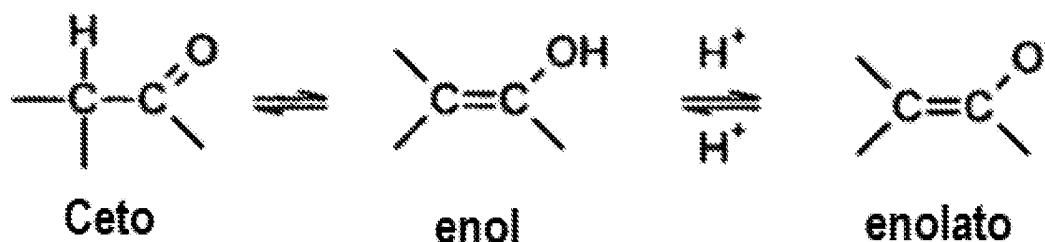
Os compostos da fórmula (I) podem existir sob um certo número de formas geométricas isoméricas e tautoméricas diferentes e as referências aos compostos da fórmula (I) incluem todas estas formas. Para que não restem dúvidas, quando um composto pode existir numa das várias formas geométricas isoméricas ou tautoméricas e somente uma é especificamente descrita ou mostrada, todas as outras são todavia abrangidas pela fórmula (I).

Por exemplo, em compostos da fórmula (I), o anel de imidazol pode estar presente nas duas formas tautoméricas A e B abaixo. Para efeitos de simplicidade, a fórmula geral

(I) ilustra a forma A, mas a fórmula é para ser tomada como abrangendo ambas as formas tautoméricas.



Outros exemplos de formas tautoméricas incluem, por exemplo, as formas ceto, enol e enolato, como por exemplo, nos seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado abaixo), imina / enamina, álcool de amida/imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, e nitro/aci-nitro.



Isómeros Óticos

Quando os compostos de fórmula (I) contêm um ou mais centros quirais e podem existir sob a forma de dois ou mais isómeros óticos, as referências aos compostos com a fórmula (I) incluem todas as formas isoméricas óticas dos mesmos (por exemplo, enantiômeros, epímeros e diastereoisómeros), quer como isómeros óticos individuais, ou misturas (por exemplo misturas racêmicas), ou dois ou mais isómeros óticos, a menos que o contexto exija o contrário.

Os isómeros óticos podem ser caracterizados e identificados pela sua atividade ótica (isto é, como + e - isómeros, ou d e l isómeros) ou podem ser caracterizados em termos da sua

estereoquímica absoluta, utilizando a nomenclatura "R e S" desenvolvida por Cahn, Ingold e Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4a Edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992, páginas 109-114, e também ver Cahn, Ingold e Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Os isómeros óticos podem ser separados por um número de técnicas que incluem a cromatografia quiral (cromatografia sobre um suporte quiral) e essas técnicas são bem conhecidas do perito na arte.

Como alternativa à cromatografia quiral, os isómeros óticos podem ser separados pela formação de sais diastereoisoméricos com ácidos quirais, tais como o ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutâmico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico, e (-)-canforsulfônico, separando os diastereómeros por cristalização preferencial, e em seguida dissociando os sais para se obter o enantiômero individual da base livre.

Quando os compostos de fórmula (I) existem como duas ou mais formas isoméricas óticas, um enantiômero de um par de enantiômeros pode apresentar vantagens em relação ao outro enantiômero, por exemplo, em termos de atividade biológica. Assim, em certas circunstâncias, pode ser desejável utilizar como agente terapêutico apenas um de um par de enantiômeros, ou apenas um de uma pluralidade de diastereoisômeros. Por conseguinte, a presente invenção proporciona composições contendo um composto da fórmula (I) com um ou mais centros quirais, em que pelo menos 55% (por exemplo, pelo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95%) do composto de fórmula (I) está presente como um único

isómero ótico (por exemplo, enantiómeros ou diastereoisómeros). Numa forma de realização geral, 99% ou mais (por exemplo, substancialmente toda) da quantidade total do composto de fórmula (I) podem estar presentes como um único isómero ótico (por exemplo, enantiómeros ou diastereoisómeros).

Variações Isotópicas

A presente invenção inclui todos os compostos isotopicamente marcados farmacologicamente aceitáveis da invenção, ou seja, os compostos da fórmula (I) em que um ou mais átomos são substituídos por átomos que têm o mesmo número atômico mas uma massa atômica ou um número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza.

Exemplos de isótopos apropriados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, tais como ^2H e ^3H , carbono, tais como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , azoto, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigénio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S .

Certos compostos marcados isotopicamente da fórmula (I), por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis nos estudos de distribuição no tecido do fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos de trítio, isto é ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente úteis para esta finalidade, tendo em conta a sua facilidade de incorporação e meios rápidos de deteção.

A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é ^2H , pode produzir certas vantagens

terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, uma semivida *in vivo* aumentada ou necessidades de dosagem reduzidas e, portanto, podem ser preferidas em algumas circunstâncias.

A substituição por isótopos emissores de positrões, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Positrões (PET) para o exame de ocupação do recetor do substrato.

Os compostos marcados isotopicamente da fórmula (I) podem ser geralmente preparados por meio de técnicas convencionais conhecidas dos peritos na arte ou por processos análogos aos descritos nos Exemplos e Preparações em anexo, utilizando um reagente isotopicamente marcado adequado em lugar do reagente não-marcado previamente empregue.

Ésteres

Os ésteres tais como ésteres de ácidos carboxílicos e ésteres de aciloxi dos compostos de fórmula (I) tendo um grupo ácido carboxílico ou um grupo hidroxilo, são também abrangidos pela fórmula geral (I). Exemplos de ésteres são os compostos contendo o grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, em que R é um substituinte de éster, por exemplo, um grupo alquilo C_{1-7} , um grupo heterociclilo C_{3-20} , ou um grupo arilo C_{5-20} , de preferência um grupo alquilo C_{1-7} . Os exemplos particulares de grupos de ésteres incluem, mas não estão limitados a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, e $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Exemplos de grupos aciloxi (éster inverso) são representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, em que R é um substituinte aciloxi, por exemplo, um grupo alquilo C_{1-7} , um grupo heterociclilo C_{3-20} , ou um grupo arilo C_{5-20} , de preferência

um grupo alquilo C_{1-7} . Os exemplos particulares de grupos aciloxi incluem, mas não estão limitados a, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, e $-OC(=O)CH_2Ph$.

Numa forma de realização da invenção, a fórmula (I) inclui, no seu âmbito os ésteres dos compostos da fórmula (I) que possuem um grupo de ácido carboxílico ou um grupo hidroxilo. Numa outra forma de realização da invenção, a fórmula (I) não inclui no seu âmbito os seus ésteres de compostos da fórmula (I) que possuem um grupo de ácido carboxílico ou um grupo hidroxilo.

Solvatos

Também estão abrangidas pela fórmula (I) quaisquer formas polimórficas dos compostos, e solvatos, tais como hidratos.

Os compostos da invenção podem formar solvatos, por exemplo com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns. Tal como aqui utilizado, o termo "solvato" significa uma associação física dos compostos da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve diferentes graus de ligação iónica e covalente, incluindo ligações de hidrogénio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede de cristal do sólido cristalino. O termo "solvato" pretende abranger, tanto solvatos em fase de solução como solvatos isoláveis. Exemplos não limitativos de solvatos adequados incluem compostos na invenção em combinação com água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético ou etanolamina e semelhantes. Os compostos da

invenção podem exercer os seus efeitos biológicos ao mesmo tempo que estão em solução.

Os solvatos são bem conhecidos na química farmacêutica. Eles podem ser importantes para os processos de preparação de uma substância (por exemplo, em relação à sua purificação, armazenamento da substância (por exemplo, a sua estabilidade) e a facilidade de manuseamento da substância e muitas vezes são formados como parte do isolamento ou fases de purificação fases de uma síntese química. Um perito na arte pode determinar, por meio de técnicas padrão e há muito utilizadas se um hidrato ou outro solvato foi formado pelas condições de isolamento ou condições de purificação utilizadas para preparar um dado composto. Exemplos de tais técnicas incluem a análise termogravimétrica (TGA), calorimetria de varrimento diferencial (DSC), cristalografia de raios-X (por exemplo, a cristalografia de raios-X de cristal simples, ou difração de pó de raios - X) e NMR de Estado Sólido (SS-NMR, também conhecido como NMR de Magic Angle Spinning ou MAS-NMR). Tais técnicas são tanto uma parte do conjunto de ferramentas de análise padrão do químico perito como NMR, IR, HPLC e MS.

Alternativamente, o perito na arte pode deliberadamente formar um solvato usando condições de cristalização que incluem uma quantidade de solvente necessária para o solvato particular. Depois disso, os métodos convencionais descritos acima podem ser utilizados para determinar se se formaram solvatos.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ter uma ou mais formas cristalinas polimórficas ou amorfas e, como tal, destinam-se a ser incluídos no âmbito da invenção.

Complexos

A Fórmula (I) também inclui no seu âmbito os complexos (por exemplo, complexos de inclusão ou clatratos com compostos tais como ciclodextrinas, ou complexos com metais) dos compostos. Os complexos de inclusão, clatratos e complexos de metal podem ser formados por meio de métodos bem conhecidos do perito na arte.

Pró-fármacos

Também abrangidos pela fórmula (I) estão quaisquer pró-fármacos dos compostos da fórmula (I). "Pró-fármacos" significa, por exemplo, qualquer composto que é convertido *in vivo* num composto biologicamente ativo da fórmula (I). Por exemplo, alguns pró-fármacos são ésteres do composto activo (por exemplo, um éster metabolicamente lábil fisiologicamente aceitável). Durante o metabolismo, o grupo éster ($-C(=O)OR$) é clivado para originar o fármaco activo. Tais ésteres podem ser formados por esterificação, por exemplo, de qualquer um dos grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) no composto inicial, com, quando apropriado, proteção prévia de quaisquer outros grupos reativos presentes no composto inicial, seguido de desproteção se necessário.

Exemplos de tais ésteres metabolicamente lábeis incluem os da fórmula $-C(=O)OR$ em que R é:

alquilo C_{1-7} (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo C₁₋₇ (por exemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); e aciloxi-C₁₋₇alquilo (Por exemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)-etil-carboxiloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclo-hexil-carboniloximetilo; 1-ciclo-hexil-carboniloxietilo; ciclo-hexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclo-hexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetra-hidropirani-loxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetra-hidropirani-loxi) carboniloxietilo; (4-tetra-hidropirani-l) carboniloximetilo; e 1-(4-tetra-hidropirani-l) carboniloxietilo).

Além disso, alguns pro-fármacos são ativados enzimaticamente para originar o composto ativo, ou um composto que, após reação química posterior, origina o composto ativo (por exemplo, como uma terapia de pró-fármacos de enzimas direcionadas a antígeno (ADEPT), terapia de pró-fármacos de enzimas direcionadas ao gene (GDEPT) e terapia de pró-fármaco de enzimas direcionadas ao ligante (LIDEPT) etc.). Por exemplo, o pró-fármaco pode ser um derivado de açúcar ou outro conjugado de glicósido, ou pode ser um derivado de éster de aminoácido.

Também englobadas pela fórmula (I) e subgrupos da mesma estão as formas polimórficas dos compostos, solvatos (por exemplo hidratos), e complexos (por exemplo, complexos de inclusão ou clatratos com compostos tais como ciclodextrinas, ou complexos com metais) dos compostos.

Actividade Biológica

Os compostos da fórmula (I) e seus subgrupos são inibidores de quinases dependentes de ciclina. Por exemplo, os compostos da invenção são inibidores de quinases dependentes de ciclina, e em especial quinases dependentes de ciclina selecionadas a partir de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 e CDK9, e mais particularmente selecionadas a partir de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 e CDK9.

Os compostos preferidos são os compostos que inibem as quinases de CDK4 e/ou CDK6.

Um grupo particular de compostos consiste de compostos que são inibidores seletivos de CDK4 e/ou CDK6, e, em particular, são seletivos para estas quinases em comparação com quinases de CDK1 e CDK2.

Como consequência da sua atividade na modulação ou inibição de CDKs, desempenham um papel na regulação do ciclo celular, apoptose, transcrição, diferenciação e função do SNC. Assim, os inibidores de CDK podem ser úteis no tratamento de doenças em que há um distúrbio da proliferação, diferenciação ou apoptose, tais como o cancro. Estes incluem tumores que abrigam mutações em Recetores ras, Raf, do Fator de Crescimento ou sobre-expressão de recetores de Fator de Crescimento. Além disso, os tumores com as regiões do promotor hipermetilado de inibidores de CDK, bem como tumores que sobre-expressam os parceiros de ciclina das quinases dependentes de ciclina podem também exibir sensibilidade. Em particular, tumores RB+ve podem ser particularmente sensíveis aos inibidores de

CDK. Os tumores RB-ve podem também ser sensíveis aos inibidores de CDK.

Exemplos de cancros que podem ser tratados (ou inibidos incluem, mas não estão limitados ao carcinoma, por exemplo, um carcinoma da bexiga, da mama, do cólon (por exemplo carcinomas colorretais, tais como o adenocarcinoma do cólon e adenoma do cólon), rins, epiderme, fígado, pulmão, por exemplo adenocarcinoma, cancro do pulmão de células pequenas e carcinomas do pulmão de células não pequenas, esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, por exemplo, carcinoma pancreático exócrino, estômago, colo do útero, endométrio, tiroide, nariz, cabeça e pescoço, próstata, sistema gastrointestinal, por exemplo, tumores do estroma gastrointestinal, ou da pele, como por exemplo o carcinoma de células escamosas; um tumor hematopoiético de linhagem linfoide, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tal como, linfoma difuso de grandes células B), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma das células pilosas, ou linfoma de Burkett; um tumor hematopoiético de linhagem mieloide, por exemplo leucemias agudas mielógenas crónicas, síndrome mieloproliferativo ou síndrome mielodisplásico, ou leucemia promielocítica; mieloma múltiplo; cancro folicular da tiroide; um tumor de origem mesenquimal, por exemplo fibrossarcoma sarcoma de Ewing ou habdomiossarcoma; um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, ou schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteossarcoma; xeroderma pigmentosum; queratoacantoma; cancro folicular da tiroide; ou sarcoma de Kaposi.

Um subconjunto de cancros que os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento inclui os sarcomas, leucemias, glioma, melanoma familiar e melanoma. Assim, nas composições farmacêuticas, utilizações ou métodos da presente invenção para o tratamento de uma doença ou condição que compreende o crescimento anormal de células, a doença ou condição que compreende o crescimento anormal de células, numa forma de realização é um cancro.

Um outro subconjunto de cancros inclui cancros de mama humanos (por exemplo, cancros primários da mama, linfonodos negativos da mama, adenocarcinomas invasivos da mama, cancros da mama não-endometrióides); e linfomas de células do manto. Além disso, outros tipos de cancro são o cancro colorretal e do endométrio.

Um outro subconjunto de cancros inclui tumores hematopoiéticos da linhagem linfoide, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células do manto e linfoma de células B (como o linfoma difuso de grandes células B).

Dentro deste subconjunto, um cancro particular é a leucemia linfocítica crónica. Um outro cancro particular é o linfoma de células do manto. Um outro cancro particular é o linfoma de grandes células B difusas.

Outro subconjunto de cancros inclui cancro da mama, cancro do ovário, cancro do cólon, cancro da próstata, cancro no esófago, cancro escamoso e carcinomas de pulmão de células não pequenas.

Os cancros podem ser cancros sensíveis à inibição de qualquer uma ou mais quinases dependentes de ciclina seleccionadas a partir de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 e CDK6, e em particular, uma ou mais quinases CDK seleccionadas de CDK4 e CDK6.

Um outro subgrupo de cancros, nomeadamente os cancros em que os compostos com atividade inibitória de CDK4 possam ter um especial benefício terapêutico, compreende retinoblastomas, carcinomas de pulmão de células pequenas, carcinomas de pulmão de células não-pequenas, sarcomas, gliomas, cancros do pâncreas, cabeça, pescoço e cancros da mama e linfomas de células do manto.

Um outro subgrupo de cancros em que os compostos com atividade inibitória de CDK4 possam ter especial benefício terapêutico, compreende o cancro de pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático, cancro de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T ALL e de células do manto.

Independentemente de ser, ou não, um determinado cancro sensível à inibição por uma quinase dependente de ciclina, tal como CDK4 ou CDK6, pode ser determinado por meio de um ensaio de crescimento celular, tal como estabelecido nos exemplos abaixo, ou por um método consagrado na secção intitulada "Métodos de Diagnóstico".

As CDKs também são conhecidas por desempenhar um papel na apoptose, proliferação, diferenciação e transcrição e, por conseguinte, os inibidores de CDK podem também ser úteis no tratamento das seguintes doenças diferentes do cancro; infeções virais, por exemplo o vírus do herpes, vírus da

varíola, vírus de Epstein-Barr, vírus Sindbis, adenovírus, HIV, HPV, HCV e HCMV; prevenção do desenvolvimento de SIDA em indivíduos infetados por HIV; doenças inflamatórias crónicas, por exemplo, lúpus eritematoso sistémico, a doença autoimune mediada por glomerulonefrite, artrite reumatoide, psoríase, doença inflamatória do intestino, e diabetes mellitus autoimune; doenças cardiovasculares, por exemplo, hipertrofia cardíaca, restenose, aterosclerose; doenças neurodegenerativas, por exemplo, doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar; glomerulonefrite; síndromes mielodisplásicas, lesão isquémica associada a enfarte do miocárdio, lesão de acidente vascular cerebral e reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças hepáticas induzidas por toxinas ou relacionadas com o álcool, doenças hematológicas, por exemplo, anemia crónica e anemia aplástica; doenças degenerativas do sistema músculo-esquelético, por exemplo, osteoporose e artrite, rinossinusite aspirino-sensível, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças renais doenças oftálmicas incluindo a degeneração macular relacionada com a idade, uveíte e dor associada ao cancro.

Assim, nas composições farmacêuticas, ou compostos da presente invenção para o tratamento de uma doença ou condição que compreende o crescimento anormal de células, a doença ou condição que compreende o crescimento anormal de células, numa forma de realização é um cancro.

Um grupo de cancros inclui cancros de mama humanos (por exemplo, cancros primários da mama, linfonodos negativos da mama, adenocarcinomas invasivos da mama, cancros da mama

não-endometrióides); e linfomas de células do manto. Além disso, outros tipos de cancro são o cancro colorretal e do endométrio.

Um outro subconjunto de cancros inclui tumores hematopoiéticos da linhagem linfoide, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células do manto e linfoma de células B (como o linfoma difuso de grandes células B).

Um cancro particular é a leucemia linfocítica crónica.

Um outro cancro particular é o linfoma de células do manto.

Um outro cancro particular é o linfoma de grandes células B difusas.

Outro subconjunto de cancros inclui o mieloma múltiplo.

Outro subconjunto de cancros inclui cancro da mama, cancro do ovário, cancro do cólon, cancro da próstata, cancro no esófago, cancro escamoso e carcinomas de pulmão de células não pequenas.

Um outro subconjunto de cancros inclui o cancro de mama, cancro pancreático, cancro colorretal, cancro de pulmão e melanoma.

Um outro subconjunto de cancros, ou seja, os cancros em que compostos com atividade inibitória de CDK4 possam ser de especial benefício terapêutico, compreende retinoblastomas, carcinomas de pulmão de células pequenas, carcinomas de pulmão de células não-pequenas, sarcomas, gliomas, cancro

de pâncreas, cabeça, pescoço e os cânceros de mama e linfomas de células do manto.

Um outro subgrupo de cânceros em que os compostos com atividade inibitória de CDK4 possam ter especial benefício terapêutico, compreende o câncer de pulmão de células pequenas, câncer do pulmão de células não pequenas, câncer pancreático, câncer de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T ALL e de células do manto.

Um outro subconjunto de cânceros em que os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento inclui os sarcomas, leucemias, glioma, melanoma familiar e melanoma.

Um outro conjunto de cânceros em que os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento inclui:

Linfoma de células do manto (translocação de ciclina D1)

Câncer do esôfago de células escamosas (amplificação da ciclina D1)

Lipossarcoma (amplificação de CDK4)

Câncer de mama (amplificação da ciclina D1)

Melanoma (inativação de p16, mutação na ativação de CDK4)

Glioma (amplificação de CDK6, inativação de p16)

Mesotelioma (inativação de p16)

Linfoma linfoblástico de células T/leucemia (amplificação de CDK6), e

Mieloma múltiplo (translocação de Ciclina D)

Um outro subconjunto de cânceros em que os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento Inclui:

Câncer pancreático

Cancro da próstata
NSCLC
Rabdomiossarcoma
um sarcoma, tal como o Osteossarcoma
Teratoma
Cancro gástrico e
Cancro renal

Um outro uso preferido dos compostos da invenção compreende o tratamento de um cancro selecionado entre o cancro do pâncreas, NSCLC, linfoma das células do manto, cancro esofágico da célula escamosa, lipossarcoma, cancro da mama, e mieloma múltiplo.

Uma outra utilização preferida dos compostos da invenção compreende o tratamento de um cancro selecionado de um cancro determinado como tendo uma translocação de ciclina D (por exemplo, D1), amplificação de ciclina D (por exemplo, D1), amplificação de CDK4, inativação de p16, ou mutação de ativação em CDK4.

Um subconjunto de condições não cancerosas, para cujo tratamento os compostos da invenção serão úteis, consiste em infeções virais, diabetes mellitus do tipo II ou não-insulino-dependente, doenças autoimunes, traumatismo craniano, acidente vascular cerebral, epilepsia, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, doença do neurónio motor, paralisia supranuclear progressiva, degeneração córtico-basal e doença de Pick, por exemplo, doenças autoimunes e doenças neurodegenerativas.

Um outro subconjunto de estados de doença e condições em que os compostos da invenção serão úteis consiste em

infecções virais, doenças autoimunes e doenças neurodegenerativas.

Os pacientes com neurofibromatose 1 (NF1) estão predispostos a desenvolver múltiplos neurofibromas (NFs) e correm o risco de transformação de NFs para tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (MPNSTs). A inativação de CDKN2A/p16 ocorre durante a transformação maligna de NFs em pacientes NF1 e levanta a possibilidade de a imunohistoquímica de p16 poder fornecer informações auxiliares na distinção de NF a partir de MPNST.

Por conseguinte, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de tumores de neurofibromatose 1 (NF1).

Os reguladores do ciclo celular desempenham um papel crucial na proliferação de pré-adipócitos e na diferenciação de adipócitos. A quinase dependente de Ciclina 4 (CDK4) medeia com ciclinas do tipo D entrada das células no ciclo celular em resposta a estímulos externos. A CDK4 desempenha um papel no peso corporal, adipogénese, e proliferação das células beta. Ratinhos nulos em CDK4 desenvolvem diabetes Tipo 2 (DT2). Além disso, as variantes de CDK4 estão associadas com tumores/cancros associados à obesidade. Verificou-se que o genótipo de CDK4 IVS4-nt40GG é uma variante de risco para a obesidade associada a DT2 e que o genótipo AA está associado a IMC < 30 na DT2. Assim, o alelo de CDK4 IVS4-nt40A é protetor e o alelo G confere o risco de obesidade para paciente de DT2.

Por conseguinte, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de obesidade humana, obesidade associada a DT2 e tumores/cancros associados à obesidade.

A atividade dos compostos da invenção como inibidores de quinases dependentes de ciclina (por exemplo CDK4 ou CDK6) pode ser medida utilizando os ensaios estabelecidos nos exemplos abaixo e o nível de atividade apresentada por um dado composto pode ser definida em termos do valor de IC_{50} . Os compostos preferidos da presente invenção são compostos que têm um valor de IC_{50} de menos do que 1 micromolar, mais preferivelmente menos de 0,1 micromolar.

Vantagens dos compostos da Invenção

Os compostos das fórmulas (I) e os subgrupos dos mesmos como aqui definidos, têm vantagens em relação aos compostos do estado da técnica. Em particular, os compostos preferidos da invenção são seletivos para CDK4 ou CDK6 sobre CDK2. Os compostos preferidos têm uma seletividade de 10-30 vezes para CDK4 sobre CDK2.

Evidências consideráveis implicam a desregulação da via D-Ciclin-CDK4/6-INK4-Rb em doenças do crescimento celular descontrolado. Embora a perda de Rb ocorra em alguns tumores humanos, a maioria dos cancros retém Rb de tipo selvagem. O aumento de regulação desta via, incluindo a sobre-expressão de ciclina D1, mutação de CDK4, mutação ou depleção de pRb ou eliminação de p16-INK4, está associado a mais do que 90% de todos os tumores humanos.

Além disso, a ativação de acontecimentos a montante da quinase CDK4/6, por exemplo mutações Ras ou mutações Raf ou recetores hiperativos ou sobre-expressos, como Her-2/Neu no cancro de mama também pode levar a uma vantagem de crescimento de células cancerígenas.

A análise da genética do cancro destacou uma série de aberrações específicas na via D-Ciclin-CDK4/6-INK4-Rb levando à proliferação celular descontrolada e formação de tumores. Estes incluem; mutações da proteína supressora de tumor p16, por exemplo, em melanomas; eliminação da proteína supressora de tumor p16, por exemplo, numa gama de cancros do pulmão; metilação de p16, por exemplo, modificação epigenética da proteína supressora de tumor p16 levando a cancros de pulmão, cancro do pulmão de linhas de células mutantes ras, cancros no pâncreas e colorretais; a sobre-expressão de ciclina D, por exemplo, cancro de mama, cancro de pulmão e mieloma múltiplo. A vantagem de um inibidor seletivo de CDK4 seria direccionar-se a estes cancros específicos causados por aberrações na via D-Ciclin-CDK4/6-INK4-Rb.

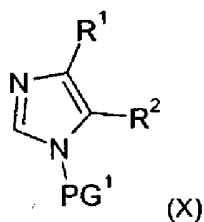
Outras vantagens dos compostos da invenção incluem a redução da afinidade P450, e toxicidade reduzida, em especial, devido ao seu reduzido efeito sobre as células saudáveis.

Métodos para a Preparação de Compostos da Fórmula (I)

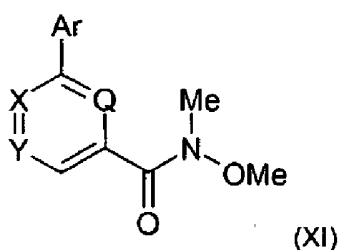
Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados pelos métodos aqui descritos, ou por métodos análogos.

Nesta secção, as porções de Ar, X, Y, R¹ e R² são como definidas em relação à fórmula (I) e os subgrupos e suas formas de realização, a menos que indicado em contrário.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (X):



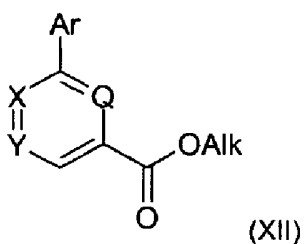
em que PG¹ é um grupo protetor, com um composto alquil-lítio tal como butil-lítio, seguido pela reação com um composto da fórmula (XI)



A reação do composto de fórmula (X) com o alquil-lítio para formar um metalado intermediário (não mostrado) pode ser tipicamente realizada num solvente aprótico polar tal como tetrahydrofurano (THF) a uma temperatura baixa (por exemplo, a -78 °C. A subsequente adição do composto de fórmula (XI) pode ser levada a cabo a -78 °C e a mistura de reação é então deixada aquecer à temperatura ambiente.

Nesta forma de realização, o grupo protetor PG¹, pode ser, por exemplo, um grupo protetor dialquilaminometilo, tal como dialquilaminometilo.

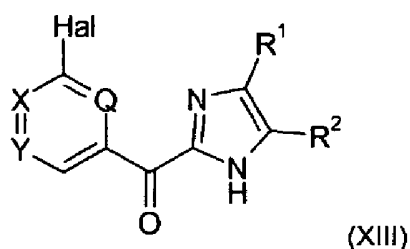
Numa outra forma de realização, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (X) com um composto da fórmula (XII)



em que Alk é um grupo metilo ou etilo, na presença de uma dialquilamida de lítio tal como diisopropilamida de lítio (LDA). A reação pode tipicamente ser levada a cabo num solvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano (THF) a uma temperatura baixa (por exemplo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nesta forma de realização, o grupo protetor PG_1 , pode ser, por exemplo, um grupo protetor dialquilaminometilo, tal como dialquilaminometilo, um grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), um grupo $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ou um grupo trialquilsililalcoximetil tal como trimetilsililetoximetilo (SEM).

Numa outra forma de realização, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XIII):



em que Hal é cloro, bromo ou iodo, com um boronato de arilo ou heteroarilo ou ácido arilborónico na presença de um catalisador de paládio e uma base sob condições de reação de Suzuki. Muitos boronatos de arilo ou heteroarilo ou ácidos borónicos apropriados para utilização na preparação de compostos da invenção estão disponíveis comercialmente. Quando os boronatos não estão comercialmente disponíveis, podem ser preparados por métodos conhecidos na arte, por exemplo, tal como descrito no artigo crítico por N. Miyaoura e A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457. Assim, os boronatos

podem ser preparados fazendo reagir o correspondente composto bromo com um alquil-lítio tal como butil-lítio e, em seguida, reagir com um éster de borato. O derivado de éster de boronato resultante pode, se desejado, ser hidrolisado para dar o ácido borónico correspondente.

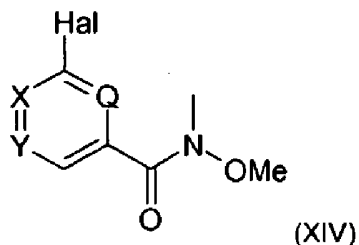
A reação entre o composto de fórmula (XIII) e um grupo boronato arilo/heteroarilo ou ácido borónico arilo/heteroarilo pode ser levada a cabo na presença de uma base, tal como fosfato de potássio e um catalisador de paládio. Exemplos de catalisadores de paládio incluem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Butil})_3)_2$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

A reação pode tipicamente ser levada a cabo num solvente ou mistura de solventes, por exemplo misturas de solventes polares e não-polares, tais como misturas de água, etanol e tolueno. A reação pode ser realizada a uma temperatura elevada e pode ser utilmente conduzida em tubo selado, por exemplo, num reator de micro-ondas.

Em vez de se utilizar boronatos de arilo ou ácidos borónicos de arilo e condições de reação de Suzuki, um composto de fórmula (XIII) pode ser feito reagir com um composto de organo-estanho de fórmula $\text{Ar-Sn}(\text{Butil})_3$ num solvente polar não-prótico, tal como dioxano, na presença de um catalisador de paládio, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Tal como com a reação de Suzuki, a reação com o composto organo-estanho pode ser realizada num tubo selado a uma temperatura elevada, por exemplo num reator de micro-ondas.

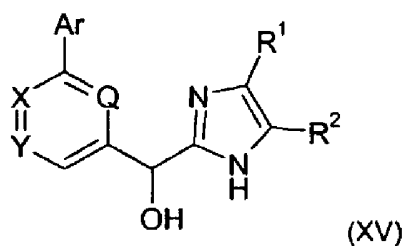
Os compostos intermediários de fórmula (XIII) podem ser preparados por metalação de um composto de fórmula (X) tal

como descrito acima, seguido por reação com um composto da fórmula (XIV):



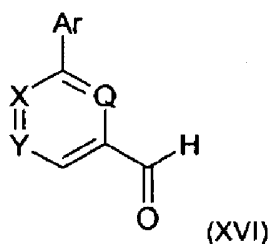
sob condições análogas às acima descritas para a reação dos compostos da fórmula (X) com compostos da fórmula (XI).

Numa outra forma de realização, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pela oxidação de um composto de fórmula (XV):



ou um seu derivado protegido, usando um agente oxidante tal como dióxido de manganês, num solvente, tal como diclorometano, e, seguidamente, onde necessário, com remoção de qualquer grupo ou grupos protetores.

Os compostos da fórmula (XV) podem ser preparados por metalação de um composto de fórmula (X) acima, usando um reagente organometálico tal como um alquil-lítio (por exemplo butil-lítio), seguido por reação do intermediário metalado (não mostrado) com um composto da fórmula (XVI):



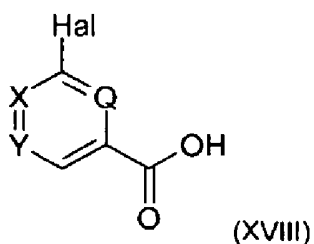
A reação é tipicamente levada a cabo num solvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano (THF) a uma temperatura baixa (por exemplo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nesta forma de realização, o grupo protetor PG^1 , é vantajosamente um grupo SEM.

Os compostos da fórmula (XVI) podem ser preparados pela redução de um composto da fórmula (XI), por exemplo, utilizando hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL) como o agente redutor.

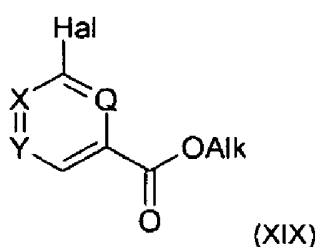
Os compostos da fórmula (XI) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XIV) com um ácido borónico ou boronato de arilo ou heteroarilo, em condições de reação de Suzuki tal como descrito acima.

Os compostos da fórmula (XIV) podem ser preparados pela reação dos ácidos carboxílicos correspondentes da fórmula (XVIII):



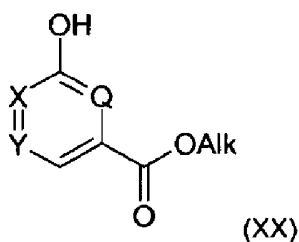
com N, O-dimetil-hidroxilamina, na presença de 2-cloro-4,6-dimetoxi[1,3,5]triazina, ou uma combinação de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) e 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) e uma base tal como trietilamina ou diisopropiletilamina.

Os compostos da fórmula (XII) anterior pode ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XIX):



com um ácido borónico ou botonato de arilo ou heteroarilo sob condições de reação de Suzuki tal como descrito acima.

Os compostos da fórmula (XIX) pode ser preparados por halogenação de um composto da fórmula (XX):

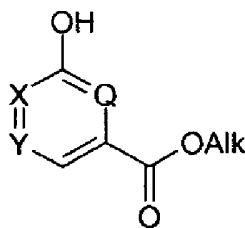


Por exemplo, para se preparar um composto em que Hal é cloro, o composto de fórmula (XX) pode ser feito reagir com um reagente de cloração tal como oxiclureto de fósforo, por exemplo em dimetilformamida.

Em alternativa, a conversão do composto hidroxí (XX) num composto halogenado (XIX) pode ser realizada usando as condições descritas em WO2005/058830 ou métodos análogos.

Os compostos da fórmula (XX) podem ser preparados pelos métodos descritos em Yonezawa et al., *Heterocycles*, (2004), 63 (12), 2735-2746, ou métodos análogos.

Numa síntese alternativa de compostos da fórmula (XIX) em que X é C-CN, Y é CH e Q é N, um composto com a fórmula (XXI):



pode ser tratado com peróxido de hidrogénio para formar o N-óxido de piridina e, em seguida, ser feito reagir com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo, em condições descritas em WO2009/151098 ou condições análogas.

Um vez formados, muitos compostos da fórmula (I) podem ser convertidos noutros compostos da fórmula (I) usando interconversões de grupos funcionais normalizadas. Exemplos de interconversões de um composto da fórmula (I) noutro composto da fórmula (I) podem ser encontrados nos exemplos em baixo. Exemplos adicionais de interconversões de grupos funcionais e os reagentes e as condições para a realização de tais conversões podem ser encontrados em, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4^a edição, 119, Wiley Interscience, Nova Iorque; *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2) e *Organic Synthesis*, Volumes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

Em muitas das reações descritas acima, pode ser necessário proteger um ou mais grupos para impedir que a reação tenha lugar a uma posição indesejável na molécula. Exemplos de grupos protetores, e dos métodos de proteção e desproteção de grupos funcionais, podem ser encontrados em *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green e P. Wuts; 3ª Edição; John Wiley and Sons, 1999). Um grupo hidroxil pode ser protegido, por exemplo, como um éter ($-OR$) ou um éster ($-OC(=O)R$), por exemplo, como: um éter *t*-butílico; um benzilo, benzidrilo(difenilmetilo) ou éter tritilo(trifenilmetilo); um éter de trimetilsililo ou *t*-butildimetilsililo; ou um éster acetilo ($-OC(=O)CH_3$, $-OAc$). Um grupo aldeído ou cetona pode ser protegido, por exemplo, como um acetal ($R-CH(OR)_2$) ou cetal ($R_2C(OR)_2$), respetivamente, no qual o grupo carbonilo ($>C=O$) é convertido num diéter ($>C(OR)_2$), por reação com, por exemplo, um álcool primário. O grupo aldeído ou cetona é facilmente regenerado por hidrólise usando um grande excesso de água na presença de ácido. Um grupo amina pode ser protegido, por exemplo, como uma amida ($-NRCO-R$) ou um uretano ($-NRCO-OR$), por exemplo, como: uma metil amida ($-NHCO-CH_3$); uma amida benziloxi ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$); como uma *t*-butoxi-amida ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$); uma amida de 2-bifenil-2-propoxi ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$), como uma amida 9-fluorenilmetoxi ($-NH-Fmoc$), como uma amida 6-nitroveratriloxi ($-NH-Nvoc$), como uma amida de 2-trimetilsililetiloxi ($-NH-Teoc$), como uma amida 2,2,2-tricloroetiloxi ($-NH-Troc$), como uma amida aliloxi ($-NH-Alloc$), ou como uma amida de 2(-fenilsulfonil)etiloxi ($-NH-Psec$). Outros grupos protectores de aminas, tais como aminas cíclicas e grupos heterocíclicos N-H incluem grupos toluenossulfonilo (tosilo) e de metanossulfonilo(mesilo) e grupos benzilo tais como um grupo *para*-metoxibenzilo (PMB).

Um grupo de ácido carboxílico pode ser protegido como um éster, por exemplo, como: um éster de alquilo C₁₋₇ (por exemplo, um éster metílico; um éster t-butílico); um éster de haloalquilo C₁₋₇ (por exemplo, um éster tri-haloalquilo C₁₋₇); um éster triC₁₋₇alquilsilil-C₁₋₇alquilo; ou um éster de C₅₋₂₀aril-C₁₋₇alquilo (por exemplo, um éster benzílico; um éster de nitrobenzilo); ou como uma amida, por exemplo, como uma amida de metilo. Um grupo tiol pode ser protegido, por exemplo, como um tioéter (-SR), por exemplo, como: um tioéter benzílico, um éter acetamidometilo (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Métodos de purificação

Os compostos podem ser isolados e purificados por um número de métodos bem conhecidos dos peritos na arte e os exemplos de tais métodos incluem técnicas cromatográficas tais como cromatografia em coluna (por exemplo, cromatografia flash) e HPLC. A LC-MS preparativa é um método padrão e eficaz usado para a purificação de moléculas orgânicas pequenas, tais como os compostos descritos no presente documento. Os métodos para a cromatografia líquida (CL) e espectrometria de massa (MS) podem ser variados para proporcionar uma melhor separação dos materiais em bruto e detecção melhorada das amostras por MS. A otimização do método preparativo LC gradiente envolverá colunas diferentes, eluentes voláteis e modificadores e gradientes. Os métodos são bem conhecidos na arte para otimizar os métodos preparativos LC-MS e, em seguida, utilizando-os para purificar os compostos. Tais métodos são descritos em Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 e Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer

platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Um tal sistema para a purificação de compostos por meio de LC-MS preparativa é descrito na secção experimental a seguir, embora um perito na arte vá apreciar que sistemas e métodos alternativos aos descritos poderiam ser usados. Em particular, os métodos preparativos de fase normal à base de LC podem ser usados no lugar de métodos de fase reversa aqui descritos. A maioria dos métodos preparativos de LC-MS utilizam a fase inversa LC e modificadores ácidos voláteis, uma vez que a abordagem é muito eficaz para a purificação de moléculas pequenas e porque os eluentes são compatíveis com a espectrometria de massa de iões positivos por eletropulverização. O emprego de outras soluções cromatográficas, por exemplo, LC de fase normal, fase móvel alternativamente tamponada, modificadores de base, etc., conforme descrito nos métodos analíticos acima, pode alternativamente ser utilizado para purificar os compostos.

Formulações farmacêuticas

Embora seja possível que o composto ativo seja administrado sozinho, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação) compreendendo pelo menos um composto ativo da invenção juntamente com um ou mais suportes farmacêuticamente aceitáveis, adjuvantes, excipientes, diluentes, agentes de enchimento, tampões, estabilizantes, conservantes, lubrificantes, ou outros materiais bem conhecidos dos peritos na arte e opcionalmente outros agentes terapêuticos ou profiláticos.

Assim, a presente invenção proporciona ainda composições farmacêuticas, tal como definido acima, e os métodos de preparação de uma composição farmacêutica compreendendo a mistura de pelo menos um composto ativo, como definido acima, juntamente com um ou mais agentes de suporte farmacologicamente aceitáveis, excipientes, tampões, adjuvantes, estabilizantes, ou outros materiais, tal como aqui descrito.

O termo "farmacologicamente aceitável", como usado neste documento, refere-se a compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito do correto julgamento médico, adequados para utilização em contacto com os tecidos de um sujeito (por exemplo, um humano) sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurável com uma razão benefício/risco razoável. Cada agente de suporte, excipiente, etc., deve também ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

As composições farmacêuticas contendo os compostos da fórmula (I) podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas, ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EUA.

Em conformidade, num outro aspeto, a invenção proporciona compostos da fórmula (I) e subgrupos da mesma, como aqui definidos, sob a forma de composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas podem estar em qualquer forma adequada para administração oral, parentérica, tópica, oftálmica, intranasal, ótica, retal, intravaginal, ou transdérmica. Quando as composições se destinam a

administração parentérica, podem ser formuladas para administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea ou para libertação direta num órgão ou tecido alvo por infusão, injeção ou outros meios de entrega. A entrega pode ser feita por injeção de bolus, infusão de curto prazo ou infusão de longo prazo e pode ser através de entrega passiva ou através da utilização de uma bomba de infusão adequada ou dispositivo de seringa.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parentérica incluem soluções para injeção estéril aquosas e não-aquosas, que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostáticos, co-solventes, agentes tensioativos, misturas de solventes orgânicos, agentes de complexação de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para a formação e estabilização de formulações de emulsões), componentes de lipossomas para formar lipossomas, polímeros gelificáveis para formar géis poliméricos, protetores de liofilização e combinações de agentes para, *inter alia*, a estabilização do ingrediente ativo numa forma solúvel e tornar a formulação isotónica com o sangue do recetor pretendido. As formulações farmacêuticas para administração parentérica também podem assumir a forma de suspensões estéreis aquosas e não-aquosas, que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Os lipossomas são vesículas esféricas fechadas compostas por membranas lipídicas de duas camadas exteriores e um núcleo interno aquoso e com um diâmetro total de <100 µm. Dependendo do nível de hidrofobicidade, os fármacos moderadamente hidrofóbicos podem ser solubilizados por

lipossomas, se o fármaco se tornar encapsulado ou intercalado dentro do lipossoma. Os fármacos hidrofóbicos podem também ser solubilizados por lipossomas, se a molécula do fármaco se tornar uma parte integrante da membrana lipídica de duas camadas, e, neste caso, o fármaco hidrofóbico é dissolvido na porção lipídica da bicamada lipídica.

As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou multi-dose, por exemplo, ampolas e frascos selados, e seringas pré-cheias, e podem ser armazenadas numa condição seca por congelação (liofilizada) requerendo apenas a adição do agente de suporte líquido estéril, por exemplo água para injetáveis, imediatamente antes da utilização.

A formulação farmacêutica pode ser preparada por liofilização de um composto da Fórmula (I) ou subgrupos do mesmo. A liofilização refere-se ao processo de secagem por congelação de uma composição. A secagem por congelação e liofilização são, portanto, utilizadas aqui como sinónimos.

As soluções e suspensões injetáveis extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

As composições farmacêuticas da presente invenção para injeção parentérica podem também compreender soluções aquosas ou não-aquosas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões, bem como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis imediatamente antes da utilização. Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados, diluentes,

solventes ou veículos incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e semelhantes), carboximetilcelulose e suas misturas adequadas, óleos vegetais (tal como o azeite), e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etilo. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso das dispersões, e pelo uso de tensioativos.

As composições da presente invenção podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microrganismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, e outros semelhantes. Pode também ser desejável incluir agentes para ajustar a tonicidade, tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Numa forma de realização preferida da invenção, a composição farmacêutica está numa forma adequada para administração i.v., por exemplo, por injeção ou infusão. Para administração intravenosa, a solução pode ser doseada tal como está, ou pode ser injetada num saco de infusão (contendo um excipiente farmacêuticamente aceitável, tal como 0,9% de solução salina ou 5% de dextrose), antes da administração.

Noutra forma de realização preferida, a composição farmacêutica está numa forma apropriada para administração subcutânea (s.c.).

As formas de dosagem farmacêuticas adequadas para administração oral incluem comprimidos (revestidos ou não revestidos), cápsulas (rígidas ou de película mole), comprimidos ovais, pílulas, pastilhas, xaropes, soluções, pós, grânulos, elixires e suspensões, comprimidos sublinguais, bolachas ou emplastos tais como adesivos bucais.

Assim, as composições para comprimidos podem conter uma dose unitária do composto ativo em conjunto com um diluente ou veículo inerte, tal como um açúcar ou álcool de açúcar, por exemplo; lactose, sacarose, sorbitol ou manitol; e/ou um diluente derivado de não açúcar tal como carbonato de sódio, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, ou uma celulose ou seu derivado tal como a celulose microcristalina (MCC), metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropil-metilcelulose, e amidos tais como amido de milho. Os comprimidos podem também conter ingredientes tais como agentes de ligação padrão e de granulação tais como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por exemplo, polímeros reticulados dilatáveis tais como carboximetilcelulose reticulada), agentes lubrificantes (por exemplo, estearatos), conservantes (por exemplo, parabenos), antioxidantes (por exemplo, BHT), agentes tamponantes (por exemplo, tampões de fosfato ou citrato), e agentes efervescentes tais como misturas de citrato/bicarbonato. Tais excipientes são bem conhecidos e não necessitam de ser discutidos em detalhe aqui.

Os comprimidos podem ser concebidos para libertar o fármaco aquando do contacto com os fluidos do estômago (comprimidos de libertação imediata) ou para uma libertação controlada (comprimidos de libertação controlada) ao longo de período prolongado de tempo ou com uma região específica do Trato GI.

As formulações de cápsulas podem ser da variedade de gelatina mole ou de gelatina dura, e podem conter o componente ativo no estado sólido, semissólido, ou líquido. As cápsulas de gelatina podem ser formadas a partir de gelatina animal ou sintética ou um equivalente vegetal deles derivado.

As formas de dosagem sólidas (por exemplo; comprimidos, cápsulas, etc.) podem ser revestidas ou não-revestidas. Os revestimentos podem atuar quer como uma película de proteção (por exemplo, um polímero, cera ou verniz) ou como um mecanismo de controlo da libertação do fármaco. O revestimento (por exemplo, um tipo de polímero Eudragit™) pode ser concebido para libertar o componente ativo num local desejado dentro do trato gastrointestinal. Assim, o revestimento pode ser selecionado de modo a se degradar sob certas condições de pH no trato gastrointestinal, desse modo libertando seletivamente o composto no estômago ou no íleo, duodeno, ou cólon.

Em vez de, ou além de, um revestimento, o fármaco pode ser apresentado numa matriz sólida compreendendo um agente de controlo da libertação, por exemplo, um agente de retardamento de libertação, que pode ser adaptado para libertar o composto de forma controlada no trato gastrointestinal. Alternativamente, o fármaco pode ser

apresentado num revestimento polimérico, por exemplo um revestimento polimérico em polimetacrilato, que pode ser adaptado para a libertação seletiva do composto sob condições de variação da acidez ou alcalinidade do trato gastrointestinal. Alternativamente, o material de matriz ou do revestimento de retardamento de libertação pode ter a forma de um polímero erodível (por exemplo, um polímero de anidrido maleico), que é substancialmente continuamente erodido à medida que a forma de dosagem passa através do trato gastrointestinal. Como outra alternativa, o composto ativo pode ser formulado num sistema de entrega que proporciona um controlo osmótico da libertação do composto. A libertação osmótica e outras formulações de libertação retardada ou sustentada podem ser preparadas de acordo com métodos bem conhecidos dos peritos na arte.

As composições farmacêuticas compreendem tipicamente de aproximadamente 1% (p/p) a aproximadamente 95% (p/p) de ingrediente ativo e de 99% (p/p) a 5% (p/p) de um excipiente farmacêuticamente aceitável ou combinação de excipientes. De preferência, as composições compreendem de cerca de 20% (p/p) a aproximadamente 90% (p/p) de ingrediente ativo e de 80% (p/p) a 10% de um excipiente farmacêutico ou combinação de excipientes. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, em forma de dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drageias, comprimidos ou cápsulas.

O(s) excipiente(s) farmacêuticamente aceitável(eis) podem ser selecionados de acordo com a forma física desejada da formulação e podem, por exemplo, ser selecionados a partir de diluentes (por exemplo, diluentes sólidos, tais como

agentes de enchimento ou agentes de volume; e diluentes líquidos, tais como solventes e co-solventes), agentes de desintegração, agentes de tamponamento, lubrificantes, auxiliares de fluxo, agentes de controlo de libertação (por exemplo, de retardamento de libertação ou polímeros ou ceras de retardamento), aglutinantes, agentes de granulação, pigmentos, plastificantes, antioxidantes, conservantes, agentes aromatizantes, agentes de mascaramento de sabor, agentes de ajuste de tonicidade e agentes de revestimento.

O perito terá o conhecimento necessário para selecionar as quantidades apropriadas de ingredientes para uso nas formulações. Por exemplo, os comprimidos e cápsulas contêm tipicamente 0-20% de desintegrantes, 0-5% de lubrificantes, 0-5% de auxiliares de fluxo e/ou 0-99% (p/p) de agentes de enchimento/ou volume (dependendo da dose de fármaco). Eles também podem conter 0-10% (p/p) de ligantes poliméricos, 0-5% (p/p) de antioxidantes, 0-5% (p/p) de Pigmentos. Os comprimidos de libertação lenta teriam, além disso, 0-99% (p/p) de polímeros (dependendo da dose). Os filmes de revestimento do comprimido ou cápsula contêm, tipicamente, 0-10% (p/p) de polímeros, 0-3% (p/p) de pigmentos e/ou 0-2% (p/p) de plastificantes.

As formulações parentéricas contêm tipicamente 0-20% (p/p) de tampões, 0-50% (p/p) de co-solventes e/ou 0-99% de água (p/p) para injeção (WFI) (dependendo da dose e se secas por congelação). As formulações para depósitos intramusculares podem também conter 0-99% (p/p) de óleos.

As composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas combinando o ingrediente ativo com veículos

sólidos, se desejado, granulando uma mistura resultante, e processando a mistura, se desejado ou necessário, após a adição de excipientes apropriados, em comprimidos, núcleos de drageias ou cápsulas. É também possível serem incorporadas numa matriz de polímero ou cera que permita que os ingredientes ativos se difundam ou sejam libertados em quantidades medidas.

Os compostos da invenção também podem ser formulados na forma de dispersões sólidas. As dispersões sólidas são fases dispersas extremamente finas homogêneas de dois ou mais sólidos. As soluções sólidas (sistemas molecularmente dispersos), um tipo de dispersão sólida, são bem conhecidas para uso em tecnologia farmacêutica (ver (Chiou e Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) e são úteis para aumentar a taxa de dissolução e aumentar a biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis em água.

A presente invenção também proporciona formas de dosagem sólida, compreendendo a solução sólida descrita acima. As formas de dosagem sólida incluem comprimidos, cápsulas e comprimidos mastigáveis. Os excipientes conhecidos podem ser misturados com a solução sólida para proporcionar a forma de dosagem desejada. Por exemplo, uma cápsula pode conter a solução sólida misturada com (a) um desintegrante e um lubrificante ou (b) um desintegrante, um lubrificante e um tensioativo. Além disso, uma cápsula pode conter um agente espessante, tal como lactose ou celulose microcristalina. Um comprimido pode conter a solução sólida misturada com pelo menos um desintegrante, um lubrificante, um tensioativo, um agente espessante e um agente de deslizamento. Um comprimido mastigável pode conter a solução sólida misturada com um agente espessante, um

lubrificante e, se desejado, um agente adoçante adicional (tal como um adoçante artificial), e sabores apropriados. As soluções sólidas podem também ser formadas por pulverização de soluções de fármaco e um polímero apropriado sobre a superfície de veículos inertes, tais como esferas de açúcar ("non-pareils"). Estes grânulos podem ser posteriormente introduzidos em cápsulas ou comprimidos em comprimidos.

As formulações farmacêuticas podem apresentar-se a um paciente em "pacotes de paciente" contendo um curso total do tratamento numa única embalagem, usualmente um pacote de blister. Os pacotes de paciente têm uma vantagem sobre as prescrições tradicionais, em que um farmacêutico divide o fornecimento de um fármaco de um paciente de um fornecimento a granel, em que o paciente tem sempre acesso à bula contida no pacote de paciente, normalmente em falta nas prescrições de pacientes. A inclusão de uma bula demonstrou melhorar a adesão do paciente às instruções do médico.

As composições para utilização tópica e distribuição nasal incluem unguentos, cremes, sprays, adesivos, geles, gotas líquidas e inserções (por exemplo, inserções intra-oculares). Tais composições podem ser formuladas de acordo com métodos conhecidos.

Exemplos de formulações para administração retal ou intravaginal incluem pessários e supositórios que podem ser, por exemplo, formados a partir de um material em forma moldável ou ceroso contendo o composto ativo.

As composições para administração por inalação podem assumir a forma de composições em pó inaláveis ou sprays líquidos ou em pó, e podem ser administradas na forma normalizada através de inaladores de pó ou dispositivos de pulverização de aerossóis. Tais dispositivos são bem conhecidos. Para administração por inalação, as formulações em pó compreendem, tipicamente, o composto ativo em conjunto com um diluente sólido inerte, em pó, tal como a lactose.

Os compostos da fórmula (I) serão geralmente apresentados na forma de dosagem unitária e, como tal, irão tipicamente conter composto suficiente para proporcionar um nível desejado de atividade biológica. Por exemplo, uma formulação pode conter de 1 nanograma até 2 gramas de ingrediente ativo, por exemplo, a partir de 1 nanograma a 2 miligramas de ingrediente ativo. Dentro desta gama, subgamas particulares de composto são 0,1 miligramas a 2 gramas de ingrediente ativo (mais habitualmente de 10 miligramas a 1 grama, por exemplo, 50 miligramas a 500 miligramas), ou 1 micrograma a 20 miligramas (por exemplo, 1 micrograma a 10 miligramas, por exemplo, 0,1 miligramas a 2 miligramas de ingrediente ativo).

Para composições orais, uma forma de dosagem unitária podem conter de 1 miligrama a 2 gramas, mais tipicamente de 10 miligramas a 1 grama, por exemplo de 50 miligramas a 1 grama, por exemplo, 100 miligramas a 1 grama, de composto ativo.

O composto ativo vai ser administrado a um paciente em necessidade do mesmo (por exemplo, um paciente humano ou

animal) numa quantidade suficiente para alcançar o efeito terapêutico desejado.

No presente documento é ainda descrito um método de tratamento

Os compostos da fórmula (I) e subgrupos tal como aqui definidos são úteis na profilaxia ou tratamento de uma gama de estados de doença ou condições mediados por uma quinase dependente da ciclina (particularmente CDK-4 e/ou CDK-6). Exemplos de tais estados de doença e condições foram expostos anteriormente.

Os compostos são geralmente administrados a um paciente com necessidade de tal administração, por exemplo, um paciente humano ou animal, de preferência, um humano.

Os compostos serão tipicamente administrados em quantidades que são terapeuticamente ou profilaticamente úteis, e que são geralmente não-tóxicas. No entanto, em certas situações (por exemplo, no caso de doenças potencialmente fatais), os benefícios da administração de um composto da fórmula (I) podem superar as desvantagens de quaisquer efeitos tóxicos ou efeitos secundários, em cujo caso pode ser considerado desejável administrar compostos em quantidades que estejam associadas com um grau de toxicidade.

Os compostos podem ser administrados ao longo de um período prolongado para manter os efeitos terapêuticos benéficos, ou podem ser administrados por um período curto. Em alternativa, eles podem ser administrados de um modo contínuo ou de um modo que proporcione uma dosagem intermitente (por exemplo, de um modo arterioso).

Uma dose diária típica de um composto de fórmula (I) pode estar na gama de 100 picogramas a 100 miligramas por quilograma de peso corporal, mais tipicamente 5 nanogramas a 25 miligramas por quilograma de peso corporal, e mais geralmente de 10 nanogramas a 15 miligramas por quilograma (por exemplo, 10 nanogramas a 10 miligramas, e mais tipicamente 1 micrograma por quilograma a 20 miligramas por quilograma, por exemplo de 1 micrograma a 10 miligramas por quilograma) por quilograma de peso corporal, embora doses mais altas ou mais baixas possam ser administradas quando necessário. O composto da fórmula (I) pode ser administrado numa base diária ou numa base de repetição a cada 2 ou 3, ou 4, ou 5, ou 6, ou 7, ou 10, ou 14, ou 21, ou 28 dias, por exemplo.

Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente num intervalo de doses, por exemplo 1 a 1500 mg, 2 a 800 mg, ou 5 a 500 mg, por exemplo, 2 a 200 mg ou de 10 a 1000 mg, exemplos particulares de doses incluindo 10, 20, 50 e 80 mg. O composto pode ser administrado uma vez ou mais do que uma vez por dia. O composto pode ser administrado de forma contínua (ou seja tomado todos os dias sem pausa para a duração do regime de tratamento). Alternativamente, o composto pode ser administrado intermitentemente (isto é tomado continuamente durante um dado período, tal como uma semana, sendo em seguida descontinuado, durante um período tal como uma semana e sendo, em seguida, tomado continuamente durante um período adicional, tal como uma semana, e assim por diante ao longo da duração do regime de tratamento. Exemplos de regimes de tratamento envolvendo a administração intermitente incluem regimes em que a administração é feita em ciclos de uma semana sim, uma

semana não; ou duas semanas sim, uma semana não; ou três semanas sim, uma semana não; ou duas semanas sim, duas semanas não; ou quatro semanas sim, duas semanas não; ou uma semana sim, três semanas não - para um ou mais ciclos, por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 ou mais ciclos.

Num esquema de dosagem particular, um paciente levará uma infusão de um composto da fórmula (I), por períodos de uma hora por dia, durante dez dias, em particular de até cinco dias, durante uma semana, e o tratamento é repetido com um intervalo desejado, tal como duas a quatro semanas, em particular, a cada três semanas.

Mais particularmente, um paciente pode receber uma infusão de um composto da fórmula (I), por períodos de uma hora por dia, durante 5 dias e o tratamento pode ser repetido a cada três semanas.

Noutro esquema de dosagem particular, um doente recebe uma infusão ao longo de 30 minutos a 1 hora, seguido de infusões de manutenção de duração variável, por exemplo 1 a 5 horas, por exemplo, 3 horas.

Num esquema de dosagem ainda mais particular, um doente recebe uma infusão contínua durante um período de 12 horas a 5 dias, em particular uma infusão contínua de 24 horas a 72 horas.

Por fim, no entanto, a quantidade do composto administrado e o tipo de composição utilizado será proporcional à natureza da doença ou condição fisiológica a ser tratada e será à discrição do médico.

Também foi descoberto que os inibidores da quinase dependente da ciclina podem ser utilizados em combinação com outros agentes anticancerígenos. Os compostos, tal como aqui definidos podem ser administrados como o único agente terapêutico, ou podem ser administrados em terapia de combinação com um de mais outros compostos (ou terapias) para o tratamento de um estado de doença particular, por exemplo, uma doença neoplásica, tal como o cancro, como aqui definido anteriormente. Exemplos de outros agentes terapêuticos ou de tratamentos, que podem ser administrados em conjunto (quer simultaneamente ou em intervalos de tempo diferentes) com os compostos da fórmula (I) incluem, mas não estão limitados a:

- Inibidores da topoisomerase I
- Antimetabólitos
- Agentes de orientação da Tubulina
- Ligante ADN e inibidores da topoisomerase II
- Agentes alquilantes
- Anticorpos Monoclonais.
- Anti-Hormonais
- Inibidores da Transdução de Sinal
- Inibidores de proteassoma
- Metil transferases de ADN
- Citocinas e retinoides
- Terapias orientadas para a cromatina
- Radioterapia e
- Outros agentes terapêuticos ou profiláticos; por exemplo, agentes que reduzem ou aliviam alguns dos efeitos secundários associados à quimioterapia. Os exemplos particulares de tais agentes incluem agentes antieméticos e agentes que previnem ou diminuem a duração da neutropenia associada à quimioterapia e evitam complicações que surgem de um número reduzido de glóbulos

vermelhos ou células brancas do sangue, por exemplo, a eritropoietina (EPO), o fator estimulante de colônias de granulócitos macrófagos (GM-CSF), e o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF). Também estão incluídos os agentes que inibem a reabsorção óssea, como agentes de bifosfonato, por exemplo, zoledronato, o pamidronato e o ibandronato, agentes que suprimem respostas inflamatórias (tais como a dexametasona, prednisona e prednisolona) e agentes utilizados para reduzir os níveis sanguíneos de hormona de crescimento e IGF-I, em doentes com acromegalia, tais como as formas sintéticas da hormona somatostatina do cérebro, que inclui acetato de octreotida, que é um octapeptídeo de ação prolongada com propriedades farmacológicas que imitam as da hormona somatostatina natural. Além disso estão incluídos agentes, tais como leucovorina, o qual é utilizado como um antídoto para fármacos que diminuem os níveis de ácido fólico, ácido folínico em si mesmo e agentes, tais como o acetato de megestrol, que podem ser utilizados para o tratamento de efeitos colaterais, incluindo edema e episódios tromboembólicos.

Cada um dos compostos apresentados nas combinações de acordo com a invenção pode ser administrado em esquemas de dosagem que variam individualmente e através de diferentes vias.

Quando o composto da fórmula (I) é administrado em terapia de combinação com um, dois, três, quatro ou mais outros agentes terapêuticos, (de preferência um ou dois, preferivelmente um), os compostos podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente. Quando administrados sequencialmente, eles podem ser administrados em intervalos

espaçados (por exemplo, durante um período de 5-10 minutos) ou em intervalos mais longos (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou mais horas de intervalo, ou períodos ainda mais longos separados quando necessário), o regime de dosagem precisa de ser compatível com as propriedades do(s) agente(s) terapêutico(s).

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em conjunto com tratamentos não quimioterapêuticos, tais como a radioterapia, a terapia fotodinâmica, a terapia de genes; cirurgia e dietas controladas.

Para a utilização em terapia de combinação com outro agente quimioterapêutico, o composto da fórmula (I) e um, dois, três, quatro ou mais outros agentes terapêuticos podem ser, por exemplo, formulados em conjunto numa forma de dosagem contendo dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos. Em alternativa, os agentes terapêuticos individuais podem ser formulados separadamente e apresentados conjuntamente na forma de um kit, opcionalmente com instruções para a sua utilização.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica contém um composto da fórmula I em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável e opcionalmente outro agente terapêutico.

Um perito na arte saberia, através do seu conhecimento geral comum, os regimes de dosagem e as terapias de combinação a usar.

É aqui igualmente descrito um Método de Diagnóstico

Antes da administração de um composto da fórmula (I), um doente pode ser examinado para determinar se a doença ou condição a partir da qual o paciente está ou pode estar a sofrer é uma doença que seria suscetível de tratamento com um composto com atividade contra quinases dependentes de ciclina.

Por exemplo, uma amostra biológica colhida de um paciente pode ser analisada para determinar se uma condição ou doença, tal como o cancro, que o paciente está ou pode estar a sofrer é caracterizada por uma anormalidade genética ou expressão anormal da proteína que leva a uma sobre-ativação da atividade de CDK, ou a sensibilização de uma via à atividade normal de CDK. Exemplos de tais anormalidades que resultam na ativação ou sensibilização do sinal de CDK4 incluem a sobre-regulação de ciclina D, ou perda de p16, ou presença de mutação de ativação na CDK 4 e 6. O termo sobre-regulação inclui uma expressão elevada ou sobre-expressão da quinase, incluindo amplificação do gene (ou seja, várias cópias do gene) e o aumento da expressão por um efeito transcricional, e hiperatividade e ativação, incluindo ativação por mutações.

Assim, o paciente pode ser submetido a um teste de diagnóstico para detetar uma característica de marcador de sobre-regulação de ciclina D, ou perda de p16, ou presença de mutações de ativação na CDK4 e 6. O termo diagnóstico inclui a triagem. No termo marcador incluímos marcadores genéticos, incluindo, por exemplo, a medição da composição de ADN para identificar as mutações de CDK4 e 6. O termo marcador também inclui marcadores que são característicos

da sobre-regulação de ciclina D, incluindo a actividade da enzima, os níveis da enzima, o estado da enzima (por exemplo, fosforilada ou não) e os níveis de ARNm das proteínas acima mencionadas. Os tumores com sobre-regulação de ciclina D, ou perda de p16, podem ser particularmente sensíveis aos inibidores de CDK. Os tumores podem ser preferencialmente verificados em termos de sobre-regulação de ciclina D, ou perda de p16, antes do tratamento. Assim, o paciente pode ser submetido a um teste de diagnóstico para detetar uma característica de marcador de sobre-regulação de ciclina D, ou perda de p16.

Os testes de diagnóstico são tipicamente realizados numa amostra biológica selecionada a partir de amostras de biopsias do tumor, amostras de sangue (o isolamento e enriquecimento de células tumorais vertentes), biopsias de fezes, expetoração, análise de cromossomas, fluido pleural, fluido peritoneal, ou urina.

Os métodos para a identificação e análise de mutações e aumento da regulação das proteínas são bem conhecidos para um perito na arte. Métodos de rastreio podem incluir, mas não estão limitados aos métodos convencionais, tais como a reação da polimerase em cadeia de transcriptase inversa (RT-PCR), hibridação *in situ*.

Na triagem por meio de RT-PCR, o nível de ARNm do tumor é avaliado através da criação de uma cópia de ADNc do ARNm, seguido por amplificação do ADNc através de PCR. Os métodos de amplificação por PCR, a seleção dos iniciadores, e condições para a amplificação, são conhecidos por um perito na arte. As manipulações de ácido nucleico e de PCR são realizadas por métodos normalizados, tal como descrito por

exemplo, em Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., ou Innis, M.A. et-al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. As reações e manipulações que envolvem técnicas de ácido nucleico também são descritas em Sambrook et al, 2001, 3ª Ed., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, um kit disponível comercialmente para RT-PCR (por exemplo, Roche Molecular Biochemicals), pode ser usado, ou uma metodologia, conforme estabelecida nas patentes dos Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, e 6,218,529 e aqui incorporadas a título de referência.

Um exemplo de uma técnica de hibridação *in situ* para avaliar a expressão do ARNm seria a hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) (ver Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Em geral, a hibridação *in situ* compreende as seguintes etapas principais: (1) fixação do tecido a ser analisado; (2) tratamento de pré-hibridação da amostra para aumentar a acessibilidade do ácido nucleico alvo, e para reduzir a ligação não específica; (3) hibridação da mistura de ácidos nucleicos para o ácido nucleico na estrutura biológica ou tecido; (4) lavagens pós-hibridação para remover os fragmentos de ácido nucleico não ligados na hibridação, e (5) detecção dos fragmentos de ácidos nucleicos hibridados. As sondas utilizadas em tais aplicações são tipicamente marcadas, por exemplo, com radioisótopos ou repórteres fluorescentes. As sondas preferidas são suficientemente longas, por exemplo, de cerca de 50, 100 ou 200 nucleótidos a cerca de 1000 ou mais nucleótidos, para permitir a

hibridação específica com o(s) ácido(s) nucleico(s) alvo, sob condições rigorosas. Métodos padrão para a realização de FISH estão descritos em Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc e *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* por John M. S. Bartlett em *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª Edição; ISBN: 1-59259-760-2; março de 2004, pps. 077-088; Série: *Methods in Molecular Medicine*.

Em alternativa, os produtos de proteínas expressos a partir dos ARNm podem ser analisados por imuno-histoquímica de amostras de tumores, de imunoensaio de fase sólida com placas de microtitulação, Western blotting, electroforese em gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, ELISA, citometria de fluxo e outros métodos conhecidos na arte para a deteção de proteínas específicas. Os métodos de deteção incluiriam o uso de anticorpos específicos do local. O perito na técnica irá reconhecer que todas essas técnicas bem conhecidas para a deteção de sobre-regulação de ciclina D, ou perda de p16, ou deteção de variantes CDK4 e 6, poderiam ser aplicadas no presente caso.

Por isso, todas estas técnicas poderiam também ser utilizadas para identificar tumores particularmente adequados ao tratamento com os compostos da presente invenção.

Os pacientes com linfoma das células do manto (MCL) poderiam ser selecionados para o tratamento com um composto da invenção por meio de testes de diagnóstico aqui descritos. O MCL é uma entidade clínico-patológica distinta de linfoma não -Hodgkin, caracterizada pela proliferação de

linfócitos de pequeno a médio porte, com co-expressão de CD5 e CD20, um curso clínico agressivo e incurável, e frequente em translocação t (11; 14) (q13; q32). A sobre-expressão de ARNm de ciclina D1, encontrada no linfoma das células do manto (MCL), é um marcador de diagnóstico importante. Yatabe et al (Blood. 2000, 1 de abril; 95 (7):2253-61) propôs que a positividade a ciclina D1 deve ser incluída como um dos critérios padrão para o MCL, e que terapias inovadoras para esta doença incurável devem ser exploradas com base nos novos critérios. Jones et al (J Mol Diagn. maio 2004; 6 (2):84-9), desenvolveram a transcrição inversa quantitativa de PCR em tempo real para a expressão de ciclina D1 (CCND1) para auxiliar no diagnóstico de linfoma de células do manto (MCL). Howe et al (Clin Chem. janeiro de 2004; 50 (1):80 - 7), utilizaram a RT-PCR quantitativa em tempo real para avaliar a expressão de ARNm de ciclina D1 e descobriram que a RT-PCR quantitativa para o ARNm de ciclina D1 normalizada para o ARNm de CD19 pode ser utilizada no diagnóstico de MCL no sangue, medula óssea, e tecido. Alternativamente, pacientes com cancro de mama podem ser selecionadas para o tratamento com um inibidor de CDK usando testes de diagnóstico descritos acima. As células tumorais sobre-expressam vulgarmente a ciclina D e demonstrou-se que a ciclina D é sobre-expressa no cancro da mama. Portanto, o cancro da mama, em particular, pode ser tratado com um inibidor de CDK, como aqui proporcionado.

Além disso, o cancro pode ser analisado em termos de perda de função de *INK4a* e RB, e sobre-expressão de ciclina D1 ou CDK4 ou mutação de CDK4. A perda de RB e as mutações inativadoras da função p16^{INK4a} ou hipermetilação do p16^{INK4a} ocorrem em muitos tipos de tumor. A ciclina D1 é

amplificada em 40 % da cabeça e pescoço, sobre-expressa em 50 % dos câncros da mama e 90% dos linfomas de células do manto. p16 é eliminada em 60% dos carcinomas do pulmão de células não pequenas e em 40% dos câncros de pâncreas. A CDK4 é amplificada em 20 % dos sarcomas e em 10 % dos gliomas. Acontecimentos resultantes na inativação de RB ou p16^{INK4a} por mutação, deleção, ou silenciamento epigenético, ou na sobre-expressão de ciclina D1 ou CDK4 podem ser identificados pelas técnicas aqui descritas. Os tumores com aumento de regulação, em especial, sobre-expressão da ciclina D ou CDK4 ou perda de função de *INK4a* ou RB podem ser particularmente sensíveis aos inibidores de CDK. Assim, o paciente pode ser submetido a um teste de diagnóstico para detetar uma característica do marcador de sobre-expressão de ciclina D ou CDK4 ou perda de função de *INK4a* ou RB.

Os câncros que têm perda da função de *INK4a* e RB e sobre-expressão de ciclina D1 ou CDK4, incluem o cancro de pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático, cancro de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T ALL e de células do manto. Assim, os pacientes com cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático, cancro de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células T ALL e de células do manto poderiam ser selecionados para o tratamento com um inibidor de CDK usando testes diagnósticos descritos acima, e pode ser em especial tratado com um inibidor de CDK, tal como aqui proporcionado. Os pacientes com câncros específicos causados pelas aberrações na via D-Ciclin-CDK4/6-INK4-Rb poderiam ser identificados usando as técnicas aqui descritas e, em seguida, ser tratados com um inibidor de

CDK4, como previsto. Exemplos de anormalidades que ativam ou sensibilizam tumores ao sinal CDK4 incluem, por exemplo, a ativação do recetor Her-2/neu no cancro de mama, as mutações ras, por exemplo, no cancro do pâncreas, colorretal ou de pulmão, as mutações raf, por exemplo, em melanoma, mutações de p16, por exemplo, em melanoma, exclusões de p16, por exemplo, no cancro de pulmão, a metilação de p16, por exemplo, no cancro de pulmão ou sobre-expressão de ciclina D, por exemplo, no cancro de mama. Assim, um paciente poderia ser selecionado para o tratamento com um composto da invenção por meio de testes de diagnóstico, tal como aqui descritos para identificar a sobre-regulação da via D-Ciclin-CDK4/6-INK4-Rb por exemplo, por sobre-expressão de ciclina D, mutação de CDK4, mutação ou eliminação de pRb, eliminação de p16 - INK4, mutação, eliminação ou metilação de p16 ou pela ativação de eventos a montante da CDK4 /6 quinase, por exemplo, mutações Ras ou mutações Raf ou recetores hiperativos ou sobre-expressos, como Her-2/Neu.

A ativação de CDK4 também pode ocorrer em tumores com mutações ras ou raf ou por ativação do fator de crescimento. Portanto, numa forma de realização, o paciente é selecionado para o tratamento com um composto da invenção, utilizando o teste de diagnóstico aqui descrito, para identificar se o tumor ativou (através de uma mutação ou sobre-expressão), ras, raf, EGFR, IGFR, FGFR, ckit, e/u PDGFR.

EXEMPLOS

A invenção será agora ilustrada, mas não limitada, por referência às formas de realização específicas descritas nos exemplos seguintes.

Nos exemplos, são utilizadas as seguintes abreviaturas.

AcOH	ácido acético
BOC	terc-butiloxicarbonil
CDI	1,1-carbonildiimidazol
DMAW90	Mistura de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (90:18:3:2)
DMAW120	Mistura de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (120:18:3:2)
DMAW240	Mistura de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (240:20:3:2)
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
P.E.	éter de petróleo
SiO ₂	sílica
TBTU	tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio
THF	tetrahidrofurano

Os compostos descritos nos exemplos que se seguem foram caracterizados por cromatografia líquida e espectroscopia de massa utilizando os sistemas e condições de operação indicados a seguir. Quando átomos com diferentes isótopos estão presentes e uma única massa é citada, a massa citada

para o composto é a massa monoisotópica (isto é, ^{35}Cl ; ^{79}Br , etc.). Diferentes sistemas foram utilizados (descrito abaixo) e estes foram equipados e configurados para serem executados sob condições de funcionamento, estreitamente semelhantes. As condições de funcionamento usadas são também descritas a seguir.

Sistema LC-MS Agilent 1200SL-6140 - RAPID:

Sistema HPLC: Agilent 1200 série SL

Detetor de Espectrometria de Massa: Agilent 6140 simples quadrupolo

Segundo Detetor: Agilent 1200 MWD SL

Fase móvel de pH baixo

Eluente A: 95:5 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ + 0,1% Ácido Fórmico.

Eluente B: CH_3CN .

Gradiente: 5-95% de eluente B durante 1,1 minutos

Fluxo: 0,9 mL/min.

Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18; 1,7 μm ; 2,1x50mm.

Coluna T: 50°C.

Fase móvel de pH elevado

Eluente A: 95:5 10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3+\text{NH}_4\text{OH}:\text{CH}_3\text{CN}$ (pH = 9,2).

Eluente B: CH_3CN .

Gradiente: 5-95% de eluente B durante 1,1 minutos

Fluxo: 0,9 mL/min.

Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18; 1,7 μm ; 2,1x50mm.

Coluna T: 50°C.

Condições de execução MS Agilent:

Tensão capilar: 3000V em ES pos (2700V em EP Neg).

Dispositivo de fragmentação/Ganho: 190 em ES pos (160 em ES Neg).

Ganho: 1

Fluxo de gás de secagem: 12,0 L/min

Temperatura do Gás: 345 °C

Pressão do nebulizador: 60 psig

Intervalo de Varrimento: 125-800 amu

Modo de ionização: Comutação Positiva-Negativa de Eletropulverização

Sistema LC-MS de Purificação Direcionada à Massa

A LC-MS preparativa é um método padrão e eficaz usado para a purificação de moléculas orgânicas pequenas, tais como os compostos descritos no presente documento. Os métodos para a cromatografia líquida (LC) e espectrometria de massa (MS) podem ser variados para proporcionar uma melhor separação dos materiais em bruto e detecção melhorada das amostras por MS. A otimização do método preparativo LC gradiente envolverá colunas diferentes, eluentes voláteis e modificadores e gradientes. Métodos são bem conhecidos na arte como otimizando os métodos preparativos LCMS e, em seguida, utilizando-os para purificar os compostos. Tais métodos são descritos em Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LCMS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 e Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb. Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Um tal sistema para a purificação de compostos por meio de LC-MS preparativa é descrito a seguir, embora um perito na arte vá apreciar que sistemas e métodos alternativos aos descritos poderiam ser usados. Em particular, os métodos preparativos de fase normal à base de LC podem ser usados

no lugar de métodos de fase reversa aqui descritos. A maioria dos métodos preparativos de LCMS utilizam a fase inversa LC e modificadores ácidos voláteis, uma vez que a abordagem é muito eficaz para a purificação de moléculas pequenas e porque os eluentes são compatíveis com a espectrometria de massa de iões positivos por eletropulverização. O emprego de outras soluções cromatográficas, por exemplo, LC de fase normal, fase móvel alternativamente tamponada, modificadores de base, etc, conforme descrito nos métodos analíticos acima, pode alternativamente ser utilizado para purificar os compostos.

Descrição do sistema de LC-MS Preparativa:**Sistema Waters Fractionlynx:**

Amostrador automático de Ciclo Duplo 2767/Coletor de frações

Bomba preparativa 2525

CFO (Organizador fluídico de coluna) para a seleção da coluna

RMA (gestor do reagente Waters) como bomba de formação

Espectrómetro de Massa Waters ZQ

Detetor de Foto-Díodos Waters 2996

Espetrómetro de Massa Waters ZQ

Software:

Masslynx 4.1

Condições de execução MS Waters:

Tensão Capilar: 3,5 kV (3,2 kV em EP Negativa)

Tensão Cone: 25 V

Temperatura de origem: 120 °C

Multiplicador: 500 V

Intervalo de varrimento: 125-800 amu

Modo de Ionização: EletroPulverização Positiva ou
EletroPulverização Negativa

Cromatografia de baixo pH:

Phenomenex Synergy MAX-RP, 10 μ , 100 x 21,2mm (em alternativa foi usado o Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 5 μ , 100 x 21,2 mm para mais compostos polares)

Cromatografia de alto pH:

Waters XBridge C18 5 μ 100 x 19 mm (em alternativa, foi usado o Phenomenex Gemini, 5 μ , 100 x 21,2mm)

Eluentes:

Cromatografia de baixo pH com ácido fórmico:

Solvente A: H₂O + 0,1 % de Ácido Fórmico, pH=2,3

Solvente B: CH₃CN + 0,1 % de Ácido Fórmico

Cromatografia de baixo pH com ácido trifluoroacético:

Solvente A: H₂O + 0,1% TFA, pH=1,5

Solvente B: CH₃CN + 0,1% TFA

Cromatografia de alto pH:

Solvente A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH=9,2

Solvente B: CH₃CN

Solvente de formação:

MeOH + 0,2% de Ácido Fórmico (para todos os tipo de cromatografia)

Métodos:

De acordo com o rastreio analítico, o tipo de cromatografia preparativa mais apropriado foi escolhido. Uma rotina típica foi executar uma análise LC-MS utilizando o tipo de cromatografia (baixo ou alto pH) mais adequado para a estrutura do composto. Uma vez que o rastreio analítico mostrou boa cromatografia, um método de preparação adequado do mesmo tipo foi escolhido. As condições de funcionamento típicas para os métodos de cromatografia de baixo e alto pH foram:

Caudal: 24 mL/min

Gradiente: Em geral, todos os gradientes tinham um passo inicial de 0,4 min com 95% de A + 5% de B. Então, de acordo com um rastreio analítico, um gradiente de 3,6 min foi escolhido de forma a conseguir uma boa separação (por exemplo, de 5% a 50% de B para os compostos iniciais de retenção; de 35% a 80% de B, para compostos de retenção secundária e assim por diante). Lavagem: um passo de lavagem de 1,2 minutos foi realizado no final do gradiente. Reequilíbrio: foi executado um passo de reequilíbrio de 2,1 minutos para preparar o sistema para o próximo ciclo. Taxa de formação: 1 mL/min

As amostras foram normalmente dissolvidas em 100% de MeOH ou 100% de DMSO.

PROCEDIMENTOS GERAIS**Procedimento geral A (Proteção SEM)**

Ao benzimidazol ou substrato de imidazol em THF (10 vols.), arrefecido para ° C, sob N₂, foi adicionado o NaH (1,2 mol.

eq., 60% dispersão em óleo mineral) em porções. Após 30 minutos, o cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,2 mol. eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi então extinta com 2M de HCl aquoso e, em seguida, diluída com EtOAc e água. O produto foi extraído com EtOAc (x3).

Em alternativa, a mistura de reação foi extinta com sol. aq. de NH_4Cl , o THF foi removido *in vacuo*, e, em seguida, o produto foi extraído com CHCl_3 (3x).

As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas (MgSO_4). O produto foi purificado por cromatografia em SiO_2 , ou utilizado diretamente, sem mais purificação, quando necessário. Os benzimidazóis e imidazóis substituídos foram tipicamente obtidos como uma mistura de dois regioisómeros.

Procedimento geral B (Proteção Boc)

Ao material de partida amina ou heterociclo, em THF: H_2O (1:1) adicionou-se dicarbonato de di-terc-butílico (1,5 mol. eq.) seguido de 1 M de solução aquosa de NaOH (3,0 mol. eq.). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi então concentrada *in vacuo* e, em seguida, diluída com mais água. O produto foi extraído com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas (MgSO_4). O produto foi filtrado e evaporado até à secura para se obter o produto.

Procedimento Geral C (Suzuki)

O brometo de arilo ou heteroarilo (1 mol. eq.), ácido arilborónico (ou éster pinacol do ácido borónico) (1,5 mol. eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,02 mol. eq.) e S-Phos (0,08 mol. eq.)

foram adicionados a um tubo de reação de micro-ondas equipado com uma barra de agitação no ar. O balão foi evacuado e cheio com azoto por duas vezes. 1,4-dioxano (20 vol.) e K_3PO_4 aquoso (2M, 2 mol. eq.) foram adicionados por meio de seringa. O tubo foi selado e aquecido num micro-ondas CEM Discovery a 120 °C durante 40 minutos. A mistura foi então diluída com $H_2O/CHCl_3$, filtrada e a camada aquosa foi extraída três vezes com $CHCl_3$ (ou $CHCl_3/^iPrOH$, 2:1). Os extratos combinados foram secos sobre (Na_2SO_4), filtrados, e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por LCMS preparativa ou cromatografia em SiO_2 (eluindo sistemas diclorometano/MeOH/ NH_3 com, tipicamente diclorometano/2,0M NH_3 em MeOH, 97:3 a 95:5).

Procedimento geral D (Proteção SEM)

A uma solução agitada de substrato protegido 2-(trimetilsilil)etoximetil em MeOH (30-40 vols), mantido a ~15 ° C, foi adicionado, HCl aquoso conc. (2 mL) gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, em seguida, concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado quer por trituração com Et_2O , cromatografia em SiO_2 (eluição com sistemas diclorometano/MeOH/ NH_3) ou LCMS preparativa.

Procedimento geral E (Proteção SEM)

Apesar de ser mantido a ~15 °C, o substrato protegido por 2-(trimetilsilil)-etoximetil foi dissolvido em H_2O (3 vols.) e HCl (a 4M em 1,4-dioxano, a 30 vols.). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2-3 horas e depois concentrada até à secura *in vacuo*. O produto foi purificado quer por trituração com Et_2O , cromatografia em SiO_2 (eluição com sistemas diclorometano/MeOH/ NH_3) ou LCMS preparativa.

Procedimento geral F (Proteção SEM)

Tal como para o procedimento geral D, exceto que a mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água. A camada aquosa foi basificada com sol. aquosa de NaHCO_3 e depois extraída com CHCl_3 / $^i\text{PrOH}$ (70:30). A solução orgânica foi seca (Na_2SO_4) e, em seguida, evaporada *in vacuo*. O produto foi purificado quer por trituração com Et_2O , cromatografia em SiO_2 (eluição com sistemas diclorometano/ MeOH/NH_3) ou LCMS preparativa.

Procedimento geral G (Proteção Boc)

Ao substrato protegido por BOC adicionou-se HCl (4 M em 1,4-dioxano, 0,1 M; . 20 vols) e água (2 vol.). A reação foi agitada à temperatura ambiente até estar completa e, em seguida, evaporada até à secura para se obter a amina como o composto em epígrafe como o sal de HCl . Se necessário, o produto foi adicionalmente purificado quer por trituração com Et_2O , cromatografia em SiO_2 (eluição com sistemas diclorometano/ MeOH/NH_3) ou LCMS preparativa.

Procedimento geral K (formação de sal metansulfonato)

O substrato foi dissolvido em THF (20 vols.) ao qual foi adicionado ácido metanossulfónico (1 M em THF, 1 mol. eq.) enquanto se arrefecia a 0 °C. O produto resultante foi recolhido por filtração. Sempre que o produto não precipitou, a mistura foi evaporada até à secura e o produto foi lavado com Et_2O .

Métodos de Purificação Geral

Os produtos finais foram purificados por cromatografia em SiO_2 , ou cromatografia líquida dirigida à massa (LCMS). Cromatografia em SiO_2 , foi tipicamente realizada com 1-10%

de MeOH/diclorometano, ou 1-10% de MeOH/EtOAc como fase móvel. No caso dos produtos finais com um curto tempo de retenção, 2M NH_3 /MeOH foi utilizada como o eluente polar. Para os compostos com tempos de retenção mais elevados, EtOAc/hexano foi utilizado como a fase móvel. No caso de LCMS, os produtos foram isolados como a base livre, sal de formato ou trifluoroacetato sal, dependendo da fase móvel utilizada. Os compostos finais poderiam ser opcionalmente convertidos na base livre ou outras formas de sal, conforme necessário.

^1H NMR

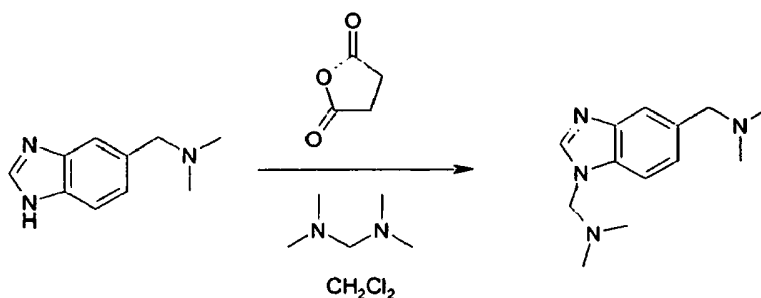
Os espectros de ^1H NMR de compostos finais eram complexos devido à existência de dois rotâmeros. Sempre que possível, os sinais de cada rotâmero são cotados em separado. Normalmente, no entanto, sinais de diferentes rotâmeros coincidiram, portanto, foram designados de 'm' (multipletos)

PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS

Os exemplos 1 a 47 descrevem a preparação de intermediários sintéticos.

Exemplo 1

1-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-dimetil-
amina

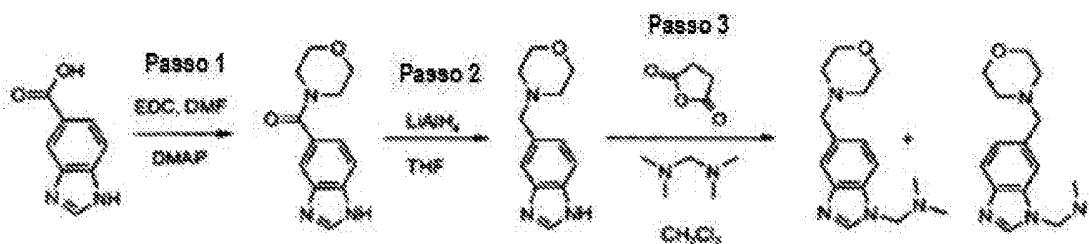


(1H-Benzimidazol-5-ilmetil)-dimetil-amina (500 mg, 2,89 mmol), tetrametildiaminometano (324 mg, 3,18 mmol), K_2CO_3 (438 mg, 3,18 mmol) foram agitados em diclorometano (15 mL) à temperatura ambiente. Anidrido succínico (318 mg, 3,18 mmol) foi adicionado e a agitação continuou durante 1 hora adicional. A mistura foi, em seguida, vertida em 15 mL de 6N de NaOH aquoso e a solução foi agitada vigorosamente durante 10 min.

A camada orgânica foi isolada e lavada com solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* num óleo. O óleo foi dissolvido em tolueno e filtrado. O filtrado foi evaporado até à secura, dando o produto como um óleo incolor (470 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,92 (1H, s), 7,74 (0,5 H, d), 7,70 (0,5 H, s), 7,48-7,44 (1H, m), 7,33 (0,5 H, dd), 7,23 (0,5 H, d), 4,85 (2H, s), 3,57 (2H, d), 2,36 (6H, s), 2,27 (6H, s).

Exemplo 2

Dimetil-(5-morfolin-4-ilmetil-benzimidazol-1-ilmetil)-amina (como uma mistura com o regisómero correspondente)



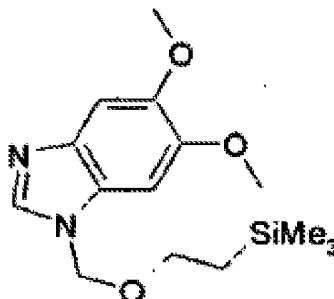
Passo 1: A uma solução agitada de ácido 1 H-benzimidazole-5-carboxílico (10 g, 61,7 mmol), morfolina (7,55 mL, 86,3 mmol), etildiisopropilamina (16,1 mL, 92,5 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (380 mg, 3,08 mmol) em DMF (60 mL) à temperatura ambiente foi adicionado EDC (12,4 g, 64,8 mmol) numa única porção. A mistura foi agitada à temperatura

ambiente durante 3 dias e depois concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por recristalização a partir de acetonitrilo (70 mL), proporcionando (1H-benzimidazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona (8,7 g).

Passo 2: A uma solução agitada de (1H-benzimidazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona (1 g, 4,32 mmol) em THF (60 mL) a 0 °C foi adicionado LiAlH_4 (2M em THF; 4,32 mL, 8,65 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas e depois aquecida à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi arrefecida novamente para 0 °C e depois extinta por adição de H_2O (0,328 mL), seguido por solução aquosa de NaOH a 15% (0,328 mL) e finalmente H_2O (3 x 0,328 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora e deixada a repousar durante a noite. A mistura foi diluída com THF, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia em SiO_2 para se obter 5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazole (838 mg). O Passo 3 foi realizado repetindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 1**, em seguida, deram o composto do título como uma mistura de dois regioisómeros.

Exemplo 3

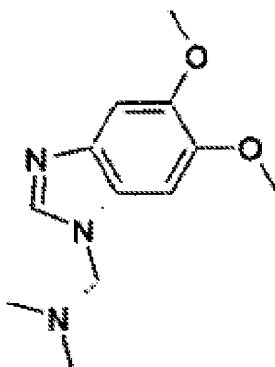
5,6-Dimetoxi-1-propoximetil-1H-benzoimidazol



O composto do título foi preparado repetindo os procedimentos descritos no **Procedimento Geral A (Proteção SEM)**. MS(ESI) m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 4

(5,6-Dimetoxi-benzoimidazol-1-ilmetil)-dimetil-amina

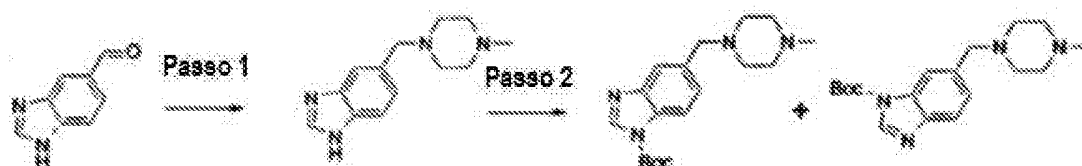


O composto do título foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 1**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,81 (1H, s), 7,29 (1 H, s), 7,07-6,92 (1H, m), 4,79 (2H, s), 3,96 (6H, s), 2,36 (6H, s).

Exemplo 5

Éster terc-butílico do ácido 5-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoimidazol-1-carboxílico (como uma mistura com o regioisômero 6)



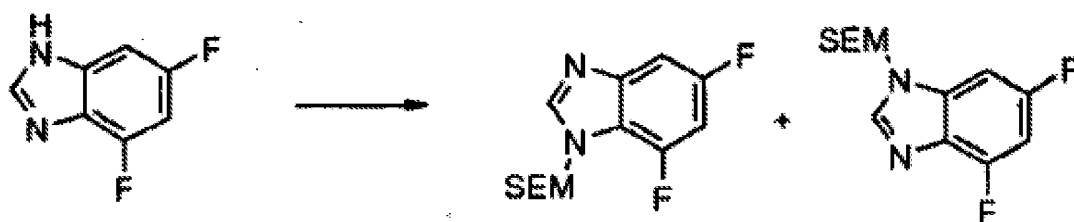
Passo 1: 1 H-benzimidazole-5-carbaldeído (0,50 g, 3,4 mmol), 1-metilpiperazina (0,42 mL, 3,8 mmol) e cianoboro-hidreto de sódio (0,16 mg, 3,8 mmol) em DMF: AcOH (10:1, 10 mL) foram agitados durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vacuo* e, em seguida, diluída com água e THF (~1:1).

O Passo 2 foi realizado usando esta solução, seguindo os procedimentos descritos no **Procedimento Geral B (Proteção**

BOC). O composto do título foi obtido como uma mistura de dois regioisômeros. MS(ESI) m/z 331 (M+H)⁺.

Exemplo 6

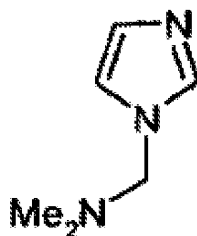
5,7-Difluoro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol (como mistura com o regioisômero correspondente)



O composto foi preparado seguindo o **Procedimento Geral A** (**Proteção SEM**)

Exemplo 7

Imidazol-1-ilmetil-dimetil-amina

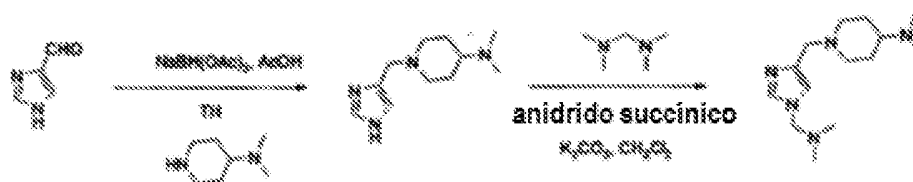


Imidazol (5 g, 73,5mmol) e cloridrato de dimetilamina (6 g, 73,5mmol) foram agitados em água (12,5 mL) à temperatura ambiente. A solução foi acidificada a pH 5 gradualmente pela adição de ácido clorídrico HCl aquoso conc. Uma solução de formaldeído (37% em água; 6,05 mL, 80,8 mmol) foi adicionada e a mistura foi deixada em repouso durante 16 horas. Em seguida, foi basificada com um excesso de solução de KOH a 20% (~40 ml) e K₂CO₃ (~6 g) foi adicionado para remover o sal dos orgânicos. Esta mistura foi extraída com CHCl₃ (3 x 40 mL) e seca sobre K₂CO₃ anidro. A solução

foi filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto em bruto (-12 g) foi destilado sob pressão reduzida (bp = 63 °C a 0,1 mbar) para se obter imidazol-1-il-metil-dimetil-amina na forma de um óleo incolor (6, 1 g, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,51 (1H, s), 7,02 (2H, bs), 4,67 (2H, s), 2,29 (6H, s).

Exemplo 8

[1-(1-Dimetilaminometil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-dimetil-amina

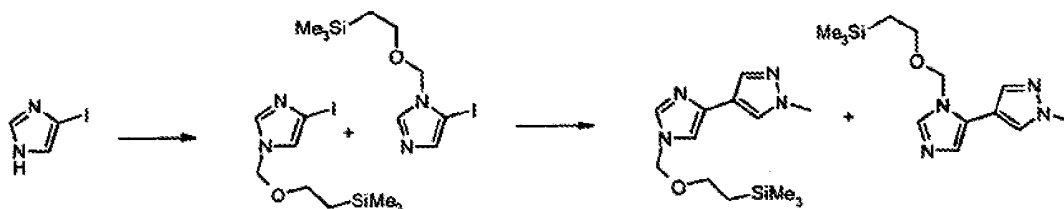


O aldeído (0,5 g, 1 eq), amina (1,2 eq.), AcOH (1,2 eq.) foram agitados em THF (10 mL/mmol) durante 2 horas. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4 eq.) foi adicionado e a agitação continuou durante 72 hr. A reação foi extinta por adição de excesso de AcOH/MeOH e agitou-se durante mais 2 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e passada através de uma coluna SCX, eluindo com 0,4 M de NH_3/MeOH para originar o produto. O produto bruto foi dissolvido em AcOEt, filtrado e o filtrado foi evaporado para dar o produto como um líquido incolor (0,99 g). Este foi utilizado diretamente no passo seguinte sem mais purificação.

Da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 1** originou-se o composto do título.

Exemplo 9

1-Metil-4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-1H-pirazol (como mistura com o regioisômero 5)

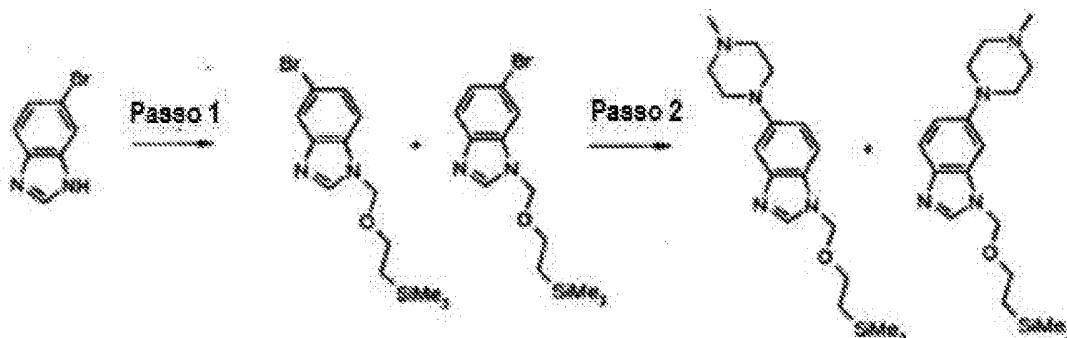


Seguindo o **Procedimento Geral A (Proteção SEM)**, 4-iodo-1H-imidazole (500 mg, 2,58 mmol) foi utilizado para preparar o produto 4-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (462 mg e 305 mg), (como uma mistura com o 5-regioisômero).

Em três tubos separados, uma suspensão de 4-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (100 mg, 0,308 mmol), 1-benzil-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il-1H-pirazol (97 mg, 0,463 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,0 mg, 0,003 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenilo (5,0 mg, 0,012 mmol) em 2M de K_3PO_4 aquoso (2 mol. eq.; 0,30 mL) e 1,4-dioxano (0,6 mL) foi desgaseificada com azoto. Cada tubo foi aquecido num reator de micro-ondas a 80 °C durante 1 hora. As reações combinadas foram diluídas com H_2O e CHCl_3 , filtradas e extraídas com CHCl_3 (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em SiO_2 , proporcionando o composto do título (como uma mistura com o regioisômero 5) (88 mg).

Exemplo 10

6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol (como uma mistura com o regioisômero 5)

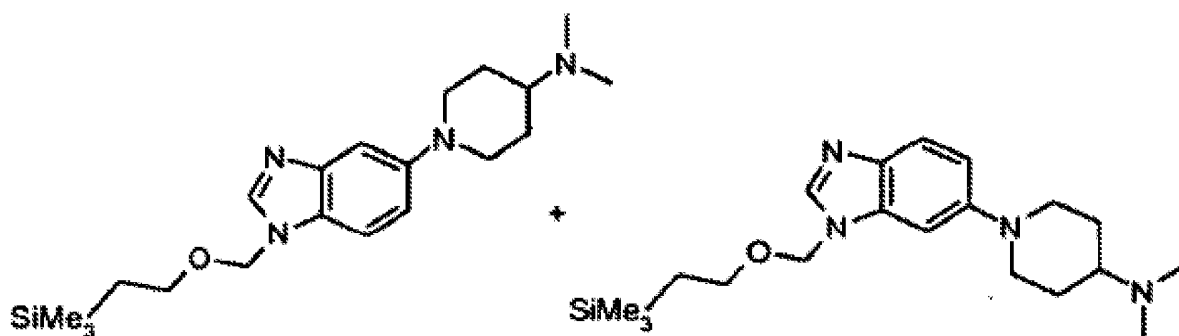


Passo 1: Seguindo o **Procedimento Geral A (Proteção SEM)**, 6-bromo-1H-benzimidazol (3,00 g, 15,2 mmol) foi usado para se obter 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol (como uma mistura com o regioisômero 5) (4,47 g).

Passo 2: (Acoplamento de Buchwald): Num frasco de reação de micro-ondas, uma suspensão de 6-bromo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-benzimidazol (500 mg, 1,53 mmol), 1-metilpiperazina (0,203 mL, 1,83 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0) (14 mg, 0,015 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (36 mg, 0,076 mmol) e NaO^tBu (206 mg, 2,14 mmol) em 2-metil-propan-2-ol (1,5 mL) foi degaseificada com azoto. A reação foi aquecida numa reação de micro-ondas a 100 °C durante 1 hora. A mistura foi diluída com H_2O , acidificada pela adição de solução aquosa de HCl 2M, agitada com EtOAc e em seguida filtrada. A camada de EtOAc foi, em seguida, extraída com H_2O (x3). As frações aquosas combinadas foram neutralizadas com uma solução saturada de NaHCO_3 e depois extraídas com $\text{CHCl}_3/\text{}^i\text{PrOH}$ (2:1) (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em SiO_2 , proporcionando o composto do título (387 mg).

Exemplo 11

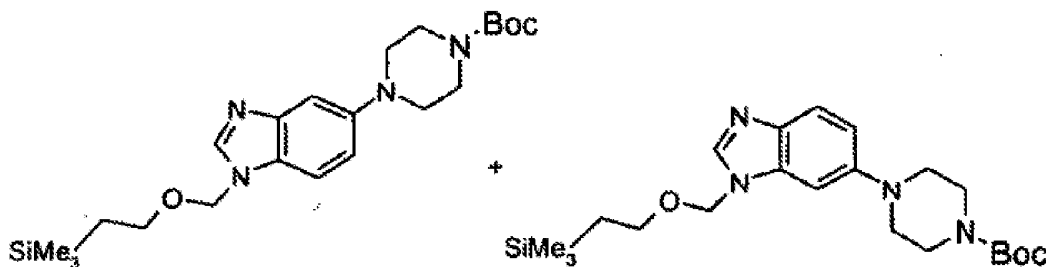
Dimetil-{1-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-benzoimidazol-5-il]-piperidin-4-il}-amina (como mistura com o regioisômero 6)



O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 10**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,91 (0,5 H, s), 7,85 (0,5 H, s), 7,68 (0,5 H, d), 7,42 (0,5 H, d), 7,34 (0,5 H, d), 7,11-6,99 (1,5 H, m), 5,52-5,46 (2H, m), 3,74 (2H, t), 3,57-3,45 (2H, m), 2,87-2,70 (2H, m), 2,70-2,53 (1H, m), 2,49 (6H, s), 2,17-2,06 (2H, m), 1,90-1,74 (2H, m), 0,97-0,84 (2H, m), -0,04 (9H, s).

Exemplo 12

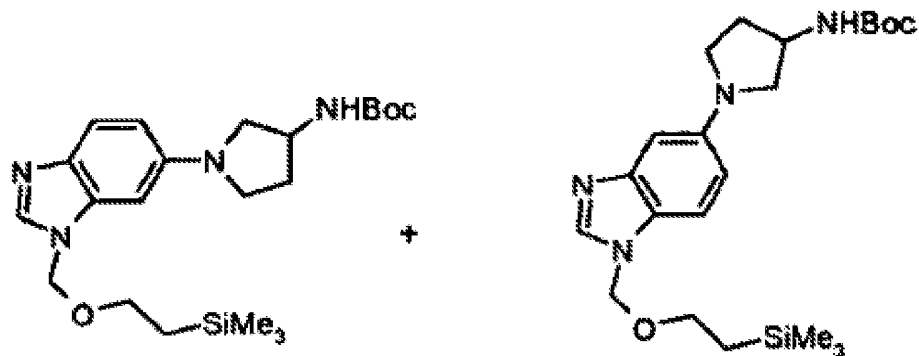
Éster terc-butilico do ácido 4-[1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico (como uma mistura com o regioisômero 6)



O O composto do título foi obtido seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 10**. MS(ESI) m/z 433,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 13

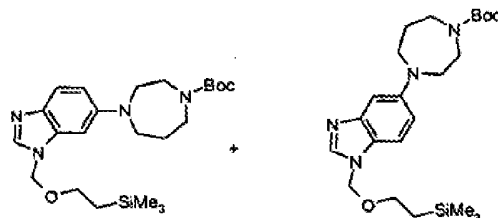
Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (como uma mistura com o regioisômero 6)



O composto do título foi obtido seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 10**. MS (ESI) m/z 433,2 (M+H)⁺.

Exemplo 14

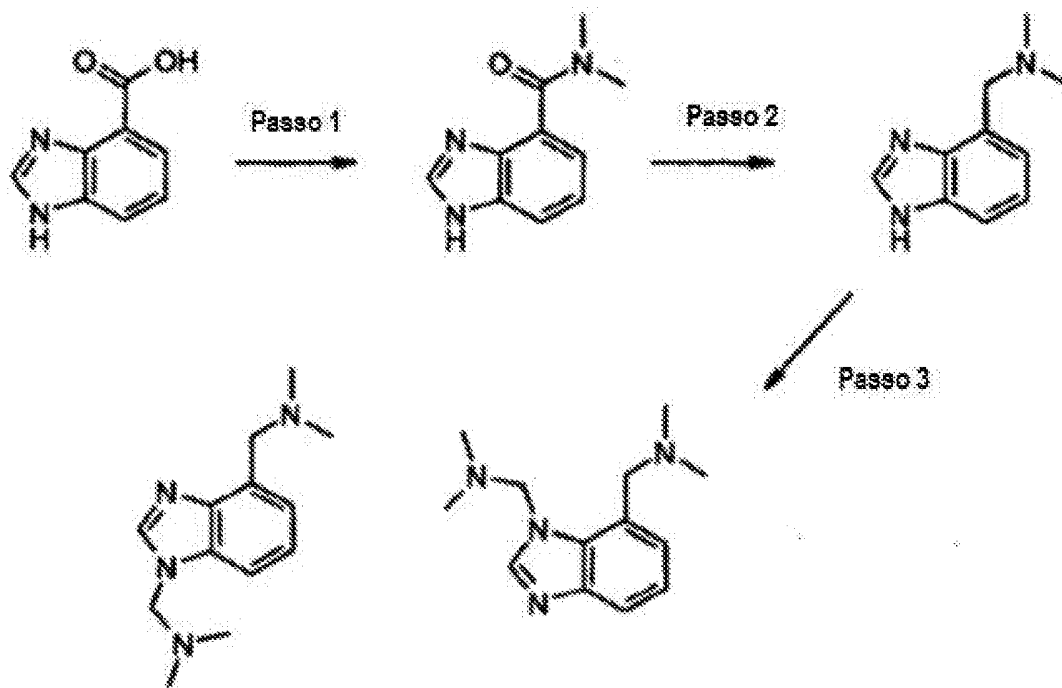
Éster terc-butílico do ácido 4-[1-(2-Silanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico (como uma mistura com o regioisômero 6)



O composto do título foi obtido seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 10**. MS (ESI) m/z 447,2 (M+H)⁺.

Exemplo 15

(1-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-4-ilmetil)-dimetil-amina (como uma mistura com o regioisômero 7)

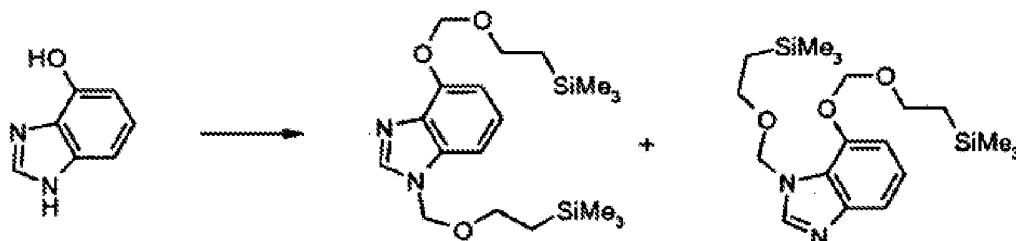


Passo 1: A uma solução agitada de cloridrato do ácido 1H-benzotriazol-4-carboxílico (1 g, 5,04 mmol), dimetilamina (2 M em THF; 3,78 mL, 7,55 mmol) e etildisopropilamina (3,51 mL, 20,1 mmol) em DMF (5,0 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato (1,95 g, 5,14 mmol) numa única porção. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, em seguida, concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em SiO₂, seguido por trituração com Et₂O fornecendo dimetilamida do ácido 1H-benzotriazole-4-carboxílico (730 mg).

Passos 2 e 3: O composto do título foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 2, passo 2**.

Exemplo 16

4-(2-Trimetilsilanil-etoximetoxi)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol (como uma mistura com o regioisômero 7)



A uma suspensão agitada de 1H-benzoimidazol-4-ol (440 mg, 3,28 mmol) em THF (13 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral; 276 mg, 6,89 mmol) em 3 porções ao longo de 15 min. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de ser aquecida a 65 ° C durante 30 min. O THF foi removido e substituído por DMF (10 mL) e a mistura foi aquecida a 65 °C durante 30 min. A mistura foi arrefecida a 10 °C, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,19 mL, 6,72 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. H₂O e Et₂O foram adicionados, a mistura foi filtrada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída em Et₂O (3x), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em SiO₂, e seguido por trituração com Et₂O para proporcionar o composto do título (177 mg).

Exemplo 17

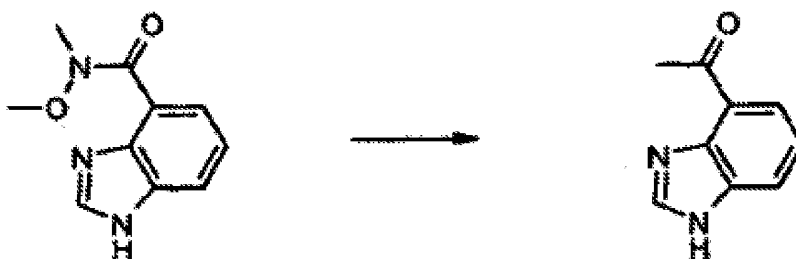
Éster terc-butílico do ácido metil-{1-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-4-il]-etil}-carbâmico e éster terc-butílico do ácido metil-{1-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-benzoimidazol-4-il]-etil}-carbâmico.

Passo 1.



A uma solução agitada de cloridrato do ácido 1H-benzotriazol-4-carboxílico (2,0 g, 10,1 mmol), cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,47 g, 15,1 mmol) e etildiisopropilamina (7,02 mL, 40,3 mmol) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato (3,90 g, 10,3 mmol) numa única porção. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, em seguida, concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em SiO₂, seguida por trituração com EtOAc proporcionou metoxi-metilamida do ácido 1H-benzotriazol-4-carboxílico (945 mg).

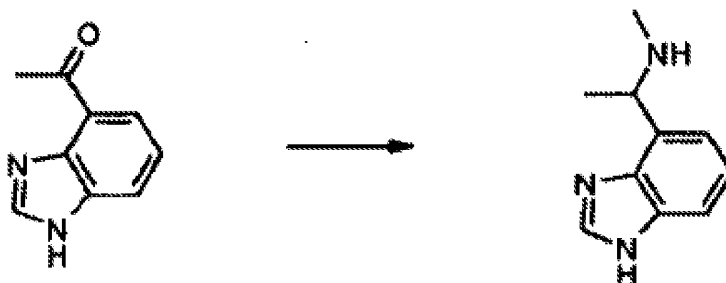
Passo 2.



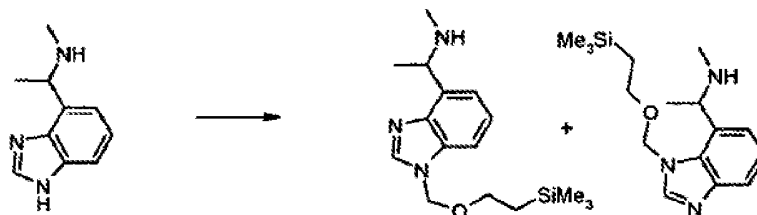
A uma solução agitada de metoxi-metil-amida do ácido 1H-benzotriazol-4-carboxílico (742 mg, 3,62 mmol) em THF (36 mL) a -78 ° C, adicionou-se MeLi (1,6 M; 2,49 mL, 3,98 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada a -78 ° C durante 2 horas antes de uma porção de 1,0 mol. eq. de MeLi (2,3 ml) ter sido adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a -78 °C durante mais 2 horas antes de a solução saturada

de NH_4Cl aquoso ser adicionada e a mistura aquecida até à temperatura ambiente. Bastante água foi adicionada para dissolver todos os sólidos e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída em CHCl_3 (3x), seca e concentrada *in vacuo* para dar um sólido branco. A trituração com EtOAc (5 mL) seguida de recolha por filtração e lavagem com 4:1 Et_2O /EtOAc (5 mL) proporcionou 1-(1H-benzoimidazol-4-il)-etanona (487 mg).

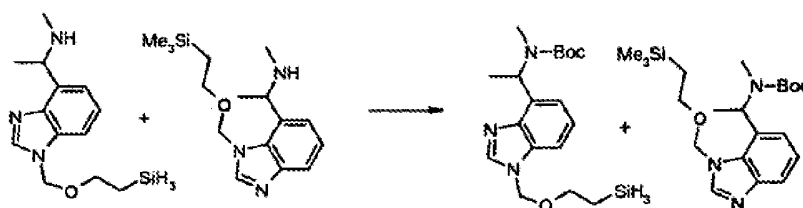
Passo 3.



Uma solução de 1-(1H-benzoimidazol-4-il)-etanona (72 mg, 0,449 mmol), metilamina (2M em THF, 2,25 mL, 4,50 mmol) e HCl em 1,4-dioxano (4M; 0,337 mL, 1,35 mmol) em MeOH (2,7 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias antes de se arrefecer para 0 °C e NaBH_4 (20 mg, 0,539 mmol) foi adicionado numa única porção. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite antes de se diluir com MeOH, agitou-se durante 1 hora e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em SiO_2 , proporcionando [1-(1H-benzoimidazol-4-il)-etil]-metil-amina (46 mg).

Passo 4

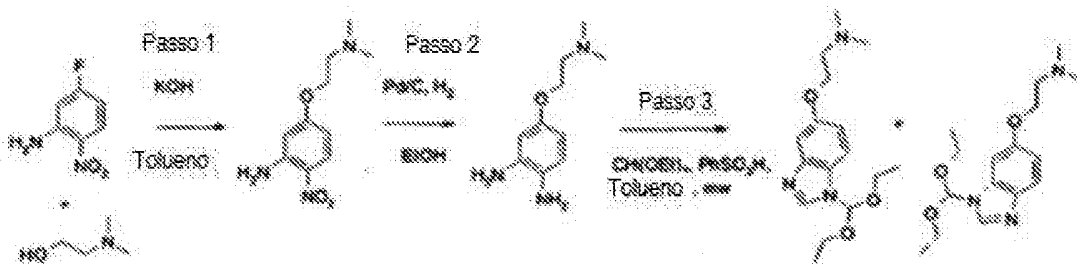
Seguindo o **Procedimento Geral A (Proteção SEM)**, [1-(1H-benzimidazol-4-il)-etil]-metilamina (167 mg, 1,25 mmol) foi utilizada para se obter o produto com proteção SEM (222 mg) (como uma mistura de dois regioisômeros).

Passo 5

Seguindo o **Procedimento Geral B (Proteção BOC)**, o composto do título foi obtido (220 mg, 0,727 mmol).

Exemplo 18

[2-(1-Dietoximetil-1H-benzimidazol-5-iloxi)-etil]-dimetilamina (como mistura com o regioisômero 6)



Etapa 1: 3-Fluoro-6-nitroanilina (0,7 g, 4,48 mmol) e N,N-dimetiletanolamina (1,34 mL, 13,45 mmol) foram dissolvidos em tolueno (5 mL). Esta solução foi arrefecida a 0 °C e KOH triturado finamente (1,258g, 22,4 mmol) foi adicionado à mistura em agitação. A mistura de reação foi agitada

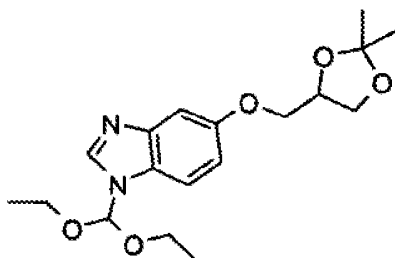
durante 16 horas à temperatura ambiente, diluída com H₂O (30 mL) e depois extraída com CHCl₃ (3 x 25 mL). Os orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por cromatografia em SiO₂ (0% a 10% de NH₃ 2,0 M em MeOH/diclorometano) deu origem a 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-nitro-fenilamina sob a forma de um óleo escuro (0,665g, 90%). MS(ESI) *m/z* 226,0 (M+H)⁺

Etapa 2: 5-(2-Dimetilamino-etoxi)-2-nitro-fenilamina (0,85 g, 3,77mmol) foi dissolvida em EtOH e agitada sob uma atmosfera de H₂ durante 6 horas. O catalisador foi removido por filtração. A evaporação *in vacuo* deu origem a 4-(2-Dimetilamino-etoxi)-benzeno-1,2-diamina como um óleo amarelo escuro (0,665g, 90%). MS(ESI) *m/z* 196,0 (M+H)⁺

Etapa 3: A partir de 4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzeno-1,2-diamina (0,36 g, 1,84 mmol), o composto do título foi obtido como uma mistura de dois regioisômeros seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 102 (método 1), passo 3**. Exceto que a reação foi aquecida num forno de micro-ondas durante 30 minutos a 120 °C para atingir a conclusão. O solvente foi em seguida completamente removido sob vácuo e o produto foi utilizado diretamente sem purificação adicional. MS(ESI) *m/z* 206,0 (M-CH(OEt)₂)⁺.

Exemplo 19

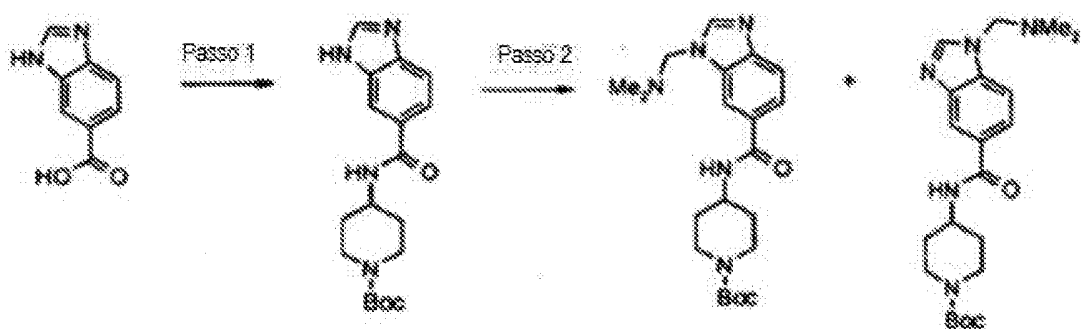
1-Dietoximetil-5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1H-benzoimidazole



O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 18**. MS(ESI) m/z 249,0 ($M - CH(OEt)_2$)⁺.

Exemplo 20

Éster *tert*-butílico do ácido 4-[(3H-benzimidazole-5-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (como uma mistura com o regioisômero 6)

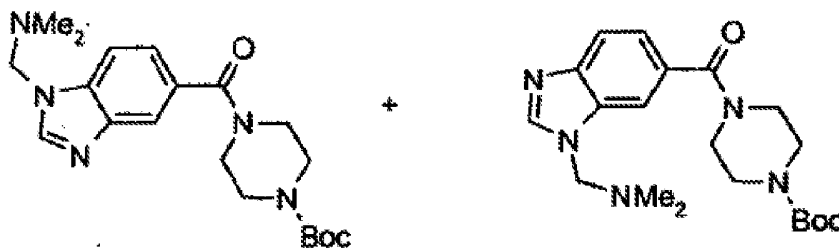


Passo 1 (Acoplamento de Amida): ácido carboxílico 5-benzimidazole (0,50 g, 3,1 mmol), EDC.HCl (0,72 g, 3,7 mmol) e HOBT (0,58 mg, 3,7 mmol) em diclorometano (11 mL) foi agitado à temperatura ambiente durante 10 minutos. Éster *tert*-butílico do ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,70 g, 3,4 mmol) e DIPEA (0,59 mL, 3,4 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura foi em seguida repartida entre EtOAc e Na₂CO₃ sat. aquoso. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e secas

(MgSO₄). O solvente foi evaporado *in vacuo* para dar origem ao ácido de 3H-benzoimidazol-5-carboxílico (1-metil-piperidin-4-il)-amida.

Passo 2: O composto do título foi, em seguida, obtido por repetição de procedimentos descritos para o **Exemplo 1**. MS(ESI) *m/z* 343 (M-H)⁺

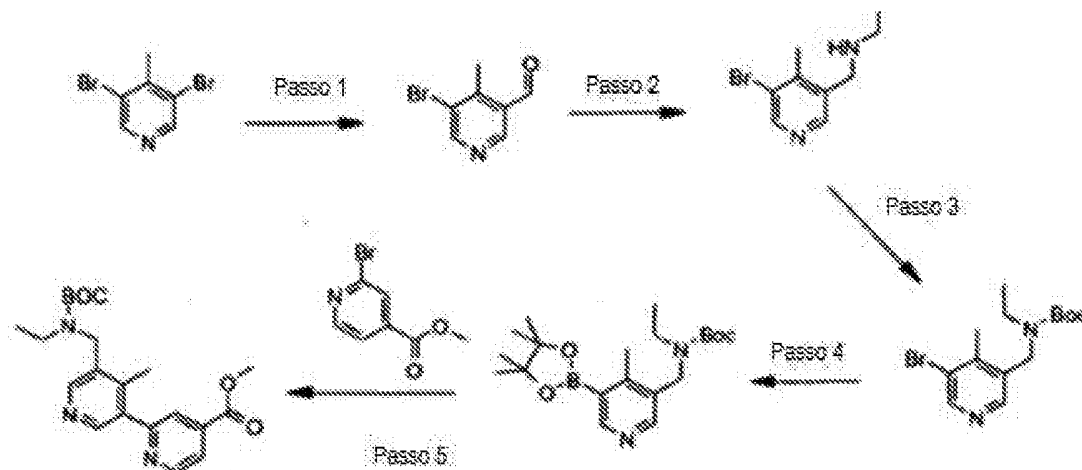
Exemplo 21 Éster *terc*-butílico do ácido 4-(3-Dimetilaminometil-3H-benzoimidazole-5-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (como uma mistura com o regioisómero 6)



O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 20**.

Exemplo 22

Éster metílico do ácido 5'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-carboxílico



Passo 1: 2,6-Dibromotolueno (9,8 g, 39 mmol) em THF (300 mL) foi agitado sob N_2 e foi então arrefecido a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éter/ N_2 líquido). $n\text{-BuLi}$ (16,4 mL, 41 mmol, 2,5 M em hexano) foi então adicionado gota a gota, e depois de se agitar durante 5 minutos, DMF (4,5 mL, 58,6 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante mais 20 minutos e, em seguida, durante uma hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. A reação foi diluída com água e o pH ajustado para pH 7-8 com $NaHCO_3$ sat. aquoso. A mistura foi evaporada *in vacuo* para remover o THF, e o produto foi, em seguida, extraído com Et_2O (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas ($MgSO_4$). O produto foi filtrado e evaporado *in vacuo* para dar 5-bromo-4-metil-piridina-3-carbaldeído, como um sólido incolor que foi utilizado sem purificação adicional.

Passo 2: A 5-bromo-4-metil-piridina-3-carbaldeído (6,7 g, 16,9 mmol) em MeOH seco (150 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada etilamina (51 mL, 101 mmol; 2 M de solução em MeOH) durante cerca de 30 minutos. A mistura foi deixada a agitar durante mais 30 minutos, a fim de permitir a formação de imina.

A uma solução de NaCNBH_3 (0,80 g, 18,5 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado ZnCl_2 anidro (1,2 g, 9,1 mmol), à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 20 minutos. A solução $\text{NaCNBH}_3/\text{ZnCl}_2$ resultante foi então adicionada gota a gota à solução de imina pré-formada. A mistura combinada foi então acidificada com HCl (4 M em 1,4-dioxano) a um pH de 4 e agitou-se durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi evaporada até à secura e repartiu-se entre água e EtOAc. A camada aquosa foi ajustada para um pH -9 com NaHCO_3 (sat., aq.) e, em seguida, extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (MgSO_4) e depois evaporadas até à secura. A purificação por cromatografia em SiO_2 , deu origem a (5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-etilamina.

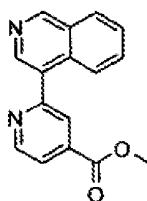
Passo 3: O composto foi preparado seguindo o **Procedimento Geral B (Proteção BOC)**

Passo 4: Ao éster *terc*-butílico do ácido (5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-etil-carbâmico (8,0 g, 19 mmol) foi adicionado bis(pinacolato)diboro (7,4 g, 29 mmol), KOAc (5,7 g, 58 mmol) e DMSO anidro (30 mL), sob N_2 . A mistura foi degaseificada e, em seguida, o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,71 g, 0,97 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida a 100 °C, até estar completa. A reação foi processada por adição de água e a extração realizada com éter dietílico (5x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (MgSO_4) e depois evaporadas até à secura. A purificação por cromatografia em SiO_2 deu origem ao éster *terc*-butílico do ácido etil-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbâmico-carbâmico (3,3 g).

Passo 5: Éster *terc*-butilo do ácido etil-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbâmico (1,5 g, 5,1 mmol) e éster metílico do ácido 2-bromo-isonicotínico (1,3 g, 6,1 mmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (25 mL). À mistura foi adicionado $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (0,90 g, 4,52 mmol, 1 M em água). A reação foi desgaseificada com N_2 e $PdCl_2 (PPh_3)_2$ (72 mg, 0,1 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida a 60 °C durante 3 horas. A mistura foi então diluída com água e neutralizada até um pH 7. A mistura foi concentrada *in vacuo*, para remover o solvente orgânico, e depois repartida entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas ($MgSO_4$) e depois evaporadas até à *secura*. A purificação por cromatografia em SiO_2 , deu o composto do título (1,36 g). m/z 386 ($M+H$)⁺

Exemplo 23

Éster metílico do ácido 2-Isoquinolin-4-il-isonicotínico

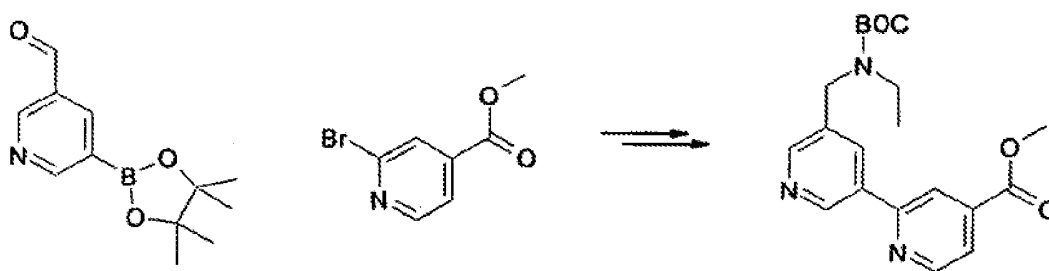


Ao éster metílico do ácido 2-bromonicotínico (30 g, 111 mmol), ácido isoquinolina-4-borónico (20 g, 92,6 mmol), 1,4-dioxano (770 mL) e 3M de K_3PO_4 aquoso (35 mL, 105 mmol) foram agitados em conjunto. O vaso foi evacuado e purgado com azoto várias vezes para remover o oxigénio. $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,62 g, 1,85 mmol) foi adicionado e o recipiente e a mistura agitada foram aquecidos a 70 °C durante a noite. A mistura foi, em seguida, arrefecida, concentrada *in vacuo*

para 50% do volume original e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo resultante foi agitado em *t*-butilmetileter (220 mL). A mistura foi então filtrada para remover o sólido. O filtrado foi arrefecido num banho de gelo e agitado durante 1 hora depois do que o produto foi precipitado como um sólido branco. O produto foi recolhido e seco para dar éster metílico do ácido isoquinolin-4-ilisonicotínico (4,97 g, 16%) (combinado a partir de duas culturas) $[M + H]^+$: 264,7.

Exemplo 24

Éster metílico do ácido 5'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-[2,3']bipiridinil-4-carboxílico

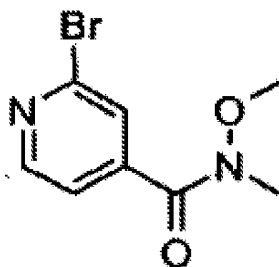


Através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 23**, éster metílico do ácido 2-bromonicotínico e éster pinacol do ácido 5-formil-piperidin-3-borónico foram usados para se obter éster metílico do ácido 5'-formil-[2,3']bipiridinil-4-carboxílico.

O composto do título foi então obtido por repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 22, passo 2** (aminação redutiva) seguido do **Procedimento Geral B (Protecção BOC)** MS (ESI) m/z 372 $(M+H)^+$

Exemplo 25 (método 1)

2-Bromo-*N*-metoxi-*N*-meti-isonicotinamida



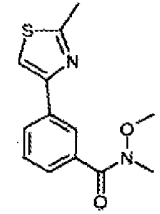
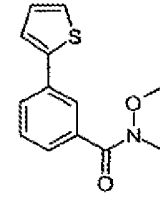
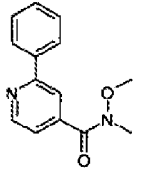
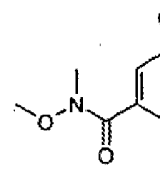
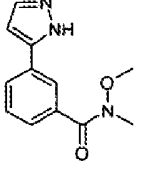
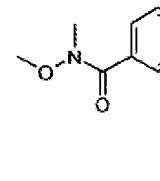
Ácido 2-bromo-isonicotínico (0,5 g, 2,47 mmol) foi dissolvido em THF seco (10 mL). 2-Cloro-4,6-dimetoxi[1,3,5]triazina (0,77 g, 4,4 mmol) e diisopropiletilamina (0,96 g, 0,74 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada durante 1 hora, após o que cloridrato de N,O-dimetil hidroxilamina (0,241 g, 2,47 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante mais 16 horas à temperatura ambiente e, em seguida, diluída com água (15 mL). A mistura aquosa foi então extraída com EtOAc (3x10 mL). Os orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 , 1N de HCl aquoso e, em seguida, salmoura. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e depois evaporada até à secura. A purificação por cromatografia em SiO_2 (eluição com EtOAc/hexano; 2:1) deu um produto que foi então suspenso em Et_2O . O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado in vácuo para dar 2-bromo-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida (0,342g, 56%). MS(ESI) m/z 244,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Exemplo 25 (método 2)

Ao ácido 2-bromoisonicotínico, (25,2 g, 124 mmol), HOBT (20,2 g, 149 mmol) e O,N-dimetil-hidroxilamina (14,6 g, 149 mmol) em DMF (150 mL) a 0 °C, foi adicionada diisopropiletilamina (26,0 mL, 149 mmol). EDC (28,6 g, 149 mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi então

vertida em água gelada (500 mL) e a solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 150 mL). A fração orgânica combinada foi lavada com água (2 x 200 mL), HCl a 0,5M (200 mL), solução sat. de NaHCO₃, solução salina (200 mL) e, em seguida, seca (MgSO₄). O solvente foi evaporado *in vacuo* para dar 2-bromo-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida (23 g, 75%).

Os seis compostos seguintes foram preparados por repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 25 método 1**.

Ex	Estrutura	MS (ESI) m/z	Ex,	Estrutura	MS (ESI) m/z
26		263,1 [M+H] ⁺	29		248,0 [M+H] ⁺
27		243,1 [M+H] ⁺	30		325,9 [M+H] ⁺
28		232,1 [M+H] ⁺	31		200,0 [M+H] ⁺

Exemplo 26: N-Metoxi-N-metil-3-(2-metil-tiazol-4-il)-benzamida

Exemplo 27: N-Metoxi-N-metil-2-fenil-isonicotinamida

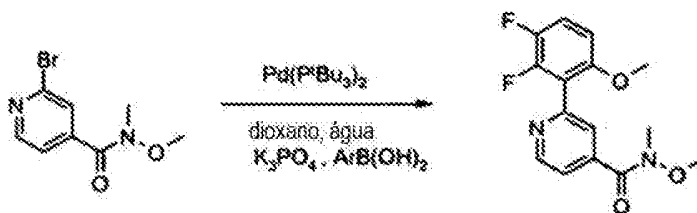
Exemplo 28: N-Metoxi-N-metil-3-(2H-pirazol-3-il)-benzamida

Exemplo 29: Exemplo de N-Metoxi-N-metil-3-tiofen-2-il-benzamida

Exemplo 30: 3-Cloro-5-iodo-N-metoxi-N-metil-benzamida

Exemplo 31: 3-Cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida**Exemplo 32**

2-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida



Um frasco contendo 2-bromo-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida (**Exemplo 25**, usando o **método 2**) (3,0 g, 12,2 mmol), ácido 2,3-difluoro-6-metoxifenilbórico (4,6 g, 24,4 mmol) e 2M de K₃PO₄ aquoso (15 mL, 30,6 mmol) em 1,4-dioxano (40 mL) foi evacuado e purgado com azoto, sucessivamente. Pd(P^tBu₃)₂ (268 mg, 0,48 mmol) foi então adicionado e a mistura aquecida a 90 °C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida, concentrada *in vacuo* e em seguida repartida entre EtOAc e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em SiO₂ (eluição com 30-100% de EtOAc/hexano) deu o composto do título (0,856 g, 23%). MS(ESI) *m/z* 309 (M+H)⁺

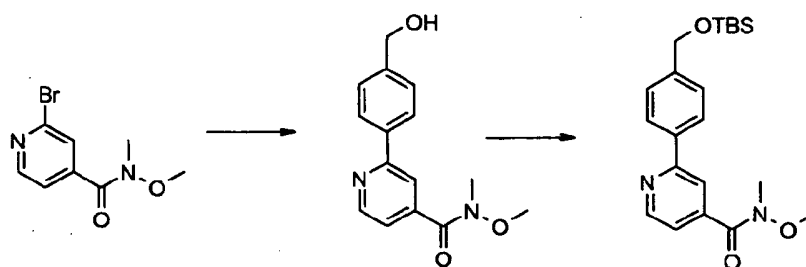
Os compostos seguintes foram preparados por repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 32**. Comentários adicionais em relação aos métodos são destacados onde apropriado.

Ex	Estrutura	Comentários Adicionais

33		2-(2,6-Difluoro-fenil)-N-metoxi-N-metilisonicotinamida	
34		2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida	
35		N-Metoxi-2-(2-metoxi-fenil)-N-metilisonicotinamida	usado $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ em vez de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ para o Exemplo 35
36		N-Metoxi-N-metil-2-fenil-isonicotinamida	
37		2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida	usado $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ em vez de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ para o Exemplo 37

Exemplo 38

N-Metoxi-N-metil-2-(4-tributilsilaniloximetil-fenil)-isonicotinamida



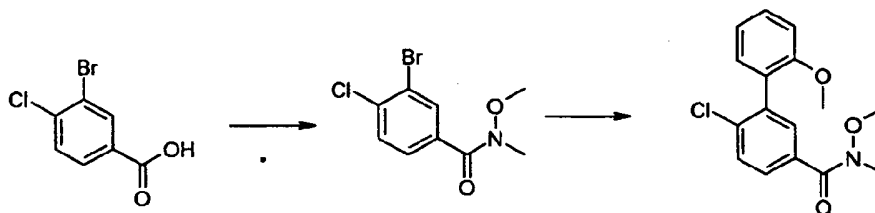
Passo 1.

De acordo com os procedimentos descritos no **Exemplo 32**, começando a partir de 2-bromo-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida e ácido 4-hidroximetil fenil borónico [mas utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ em vez de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$], Passo 1 obteve-se 2-(4-hidroximetilfenil)-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida.

A uma solução de 2-(4-hidroximetil-fenil)-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida (206 mg, 0,76 mmol) em diclorometano (1,5 mL) foi adicionado imidazol (57 mg, 0,83 mmol) e TBSCI (126 mg, 0,83 mmol). Depois de se agitar durante 5 horas, a mistura foi repartida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), evaporada e o resíduo purificado por cromatografia em SiO_2 (eluição com 30-60% de EtOAc/hexanos) para dar o composto do título (264 mg).

Exemplo 39

Metoxi-metil-amida do ácido 6-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico.



Passo 1.

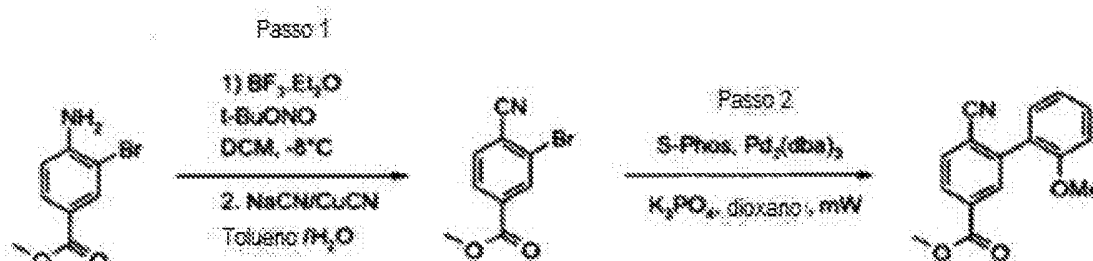
Seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 17**, **passo 1**, o ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico (5,0 g, 21,2 mmol) foi usado para dar origem a 3-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida (5,86 g).

Passo 2.

O composto do título foi preparado repetindo o procedimento descrito para o **Exemplo 38**, mas utilizando-se $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ em vez de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ e 2M de Na_2CO_3 em vez de 2M de K_3PO_4 .

Exemplo 40

Éster metílico do ácido 6-Ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico



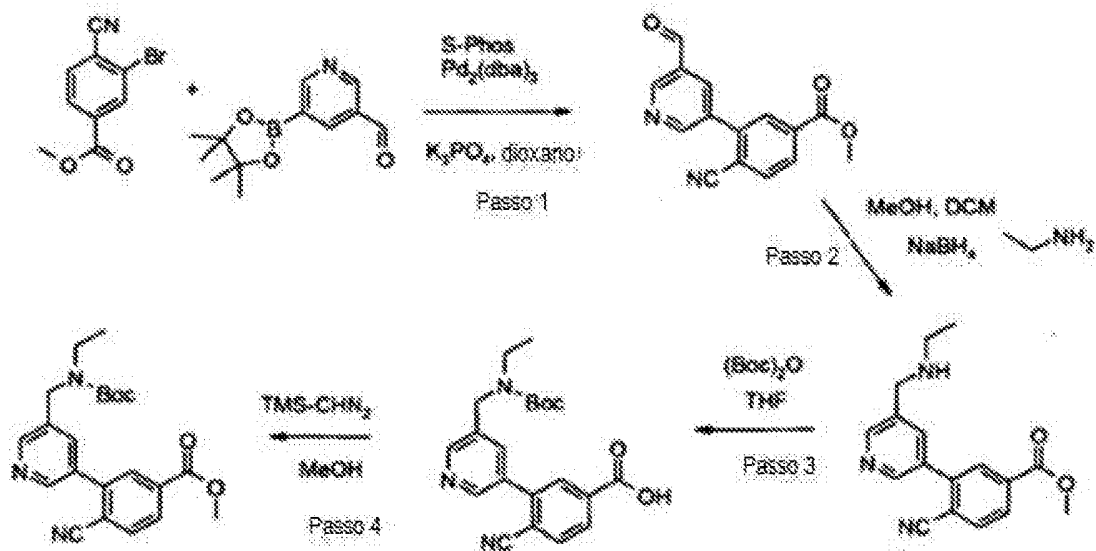
Passo 1: Metil 4-amino-3-bromo benzoato (0,5 g, 2,17 mmol) foi dissolvido em diclorometano seco (5 mL) e a solução foi arrefecida a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,41 mL, 3,26 mmol) seguida por nitrito de *terc*-butilo (0,32 mL, 2,72 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura. A solução muito densa foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi então diluída com hexano (10 mL). O sólido resultante foi recolhido por filtração e lavado mais uma vez com hexanos. Esta foi rapidamente transferida num frasco contendo uma solução de NaCN (0,32 g, 6,52 mmol) e CuCN (0,233 g, 2,61 mmol) em H_2O /tolueno (2:1, 3 mL) a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada a esta temperatura durante 30 minutos. A mistura foi então deixada atingir a temperatura ambiente e finalmente foi aquecida a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante mais 25 minutos. A solução foi então arrefecida até à temperatura ambiente e depois repartiu-se entre água (15 mL) e EtOAc (15 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *in vacuo*. A recristalização a partir de hexanos/EtOAc deu o éster metílico do ácido 3-bromo-4-ciano-benzoico como um sólido cinzento (0,213 g, 41%). ^1H

NMR (400 MHz, d_6 -Acetona): 8,35 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 3,97 (3H, s).

Passo 2: Seguindo os procedimentos descritos no **Procedimento Geral C (Suzuki)**, o éster metílico do ácido 3-bromo-4-ciano-benzoico (0,205 g, 0,85 mmol) e ácido 2-metoxi-fenil-borónico (0,156 g, 1,02 mmol) foram utilizados para obter o composto do título (0,170 g, 62%), após cromatografia em SiO_2 (hexanos/EtOAc = 6:1). MS(ESI) m/z 268,0 ($M+H$)⁺

Exemplo 41

Éster metílico do ácido 3-{5-[(*terc*-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-piridin-3-il}-4-ciano-benzoico



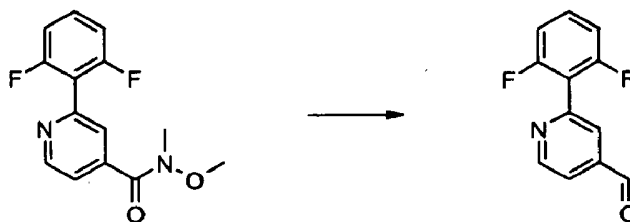
Passo 1: Seguindo o procedimento geral para o **Procedimento Geral C (Suzuki)**, éster metílico do ácido 3-bromo-4-ciano-benzoico (0,5 g, 2,08 mmol) e 5-formil-piridina-3-pinacol borano (0,583g, 2,5 mmol) foram usados para dar origem ao éster metílico do ácido 4-ciano-3-(5-formil-piridin-3-il)-benzoico (0,455 g, 80%). MS(ESI) m/z 267,0 ($M+H$)⁺

Passo 2: O éster metílico do ácido 4-ciano-3-(5-formil-piridin-3-il)-benzoico (0,445 g, 1,67 mmol) foi suspenso em MeOH/diclorometano (1:1; 8 mL) e foi adicionada uma solução de etilamina (2M de MeOH; 1,25 mL, 2,51 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura foi, em seguida, arrefecida a 0 °C e NaBH₄ (76 mg, 2,01 mmol) foi adicionado em porções ao longo de 10 minutos. Depois de deixar a mistura aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 h, a reação foi extinta com 1 mL de água. A solução foi concentrada *in vacuo* para 1/3 do seu volume original e, em seguida, foi partilhada entre H₂O e EtOAc. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (x2) e os orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para dar éster metílico do ácido 4-ciano-3-(5-etilaminometil-piridin-3-il)-benzoico como um óleo amarelo (0,353 g, 72%). MS(ESI) *m/z* 296,0 (M+H)⁺

Passos 3 e 4: Seguindo o **Procedimento Geral B (Protecção BOC)**, éster metílico do ácido 4-ciano-3-(5-etilaminometil-piridin-3-il)-benzoico (0,334 g, 1,13 mmol) foi utilizado para dar o ácido 3-{5-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-piridin-3-il}-4-cianobenzoico em rendimento quantitativo. A esterificação com TMS-diazometano em MeOH deu origem ao composto do título (97 mg, 30%). MS(ESI) *m/z* 396,0 (M+H)⁺

Exemplo 42

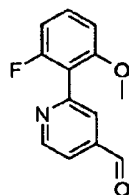
2-(2,6-Difluoro-fenil)-piridina-4-carbaldeído



A uma solução agitada de (2-(2,6-difluoro-fenil)-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida (**Exemplo 33**) (268 mg, 0,963 mmol) em tolueno (1,2 mL) a -78°C foi adicionado DIBAL (1M em tolueno, 1,01 mL, 1,01 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante 2 horas e depois aqueceu-se até 0°C e a reação foi temperada por meio da adição de HCl aquoso a 1 M. A mistura foi neutralizada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e depois extraída com CHCl_3 (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em SiO_2 , proporcionando o composto do título (127 mg).

Exemplo 43

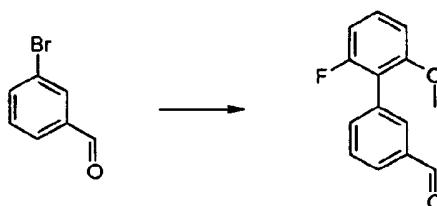
2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridina-4-carbaldeído



O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 42**.

Exemplo 44

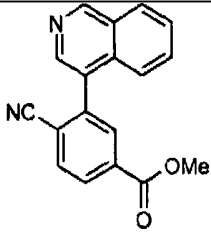
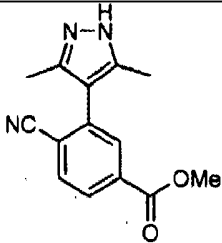
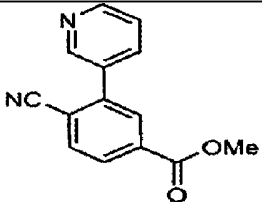
6'-Fluoro-2'-metoxi-bifenil-3-carbaldeído.



O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 32**.

Exemplos 45-47

Foram preparados seguindo o Procedimento Geral C (Suzuki) a partir de éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico e do brometo de heteroarilo apropriado.

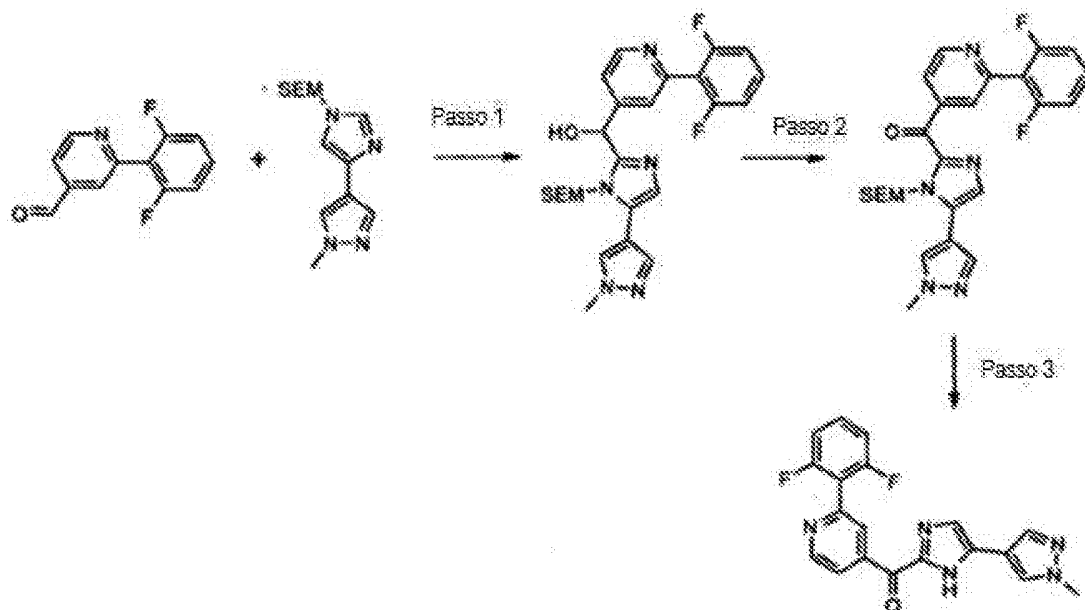
Exemplo	45	46	47
Estrutura			
Nome	Éster metílico do ácido 4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoico	Éster metílico do ácido 4-Ciano-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzoico	Éster metílico do ácido 4-ciano-3-piridin-3-il-benzoico

EXEMPLOS 48 A 51

Os exemplos 48 a 51 descrevem a preparação de compostos da fórmula (I).

Exemplo 48

[2-(2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2-il]-metanona



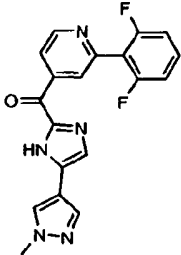
Passo 1: A uma solução agitada do **Exemplo 9** (84 mg, 0,302 mmol; como uma mistura de dois regioisômeros) em THF (2 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexanos; 0,262 mL, 0,654 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora antes de uma solução de 2-(2,6-difluoro-fenil)-piridina-4-carbaldeído (**Exemplo 42**) (70 mg, 2,52 mmol) em THF (1 mL) ser adicionada e a reação ser deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta com água e a mistura foi extraída com CHCl_3 (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados *in vacuo*. A purificação por cromatografia em SiO_2 , forneceu [2-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (78 mg, como uma mistura com o regioisômero 4).

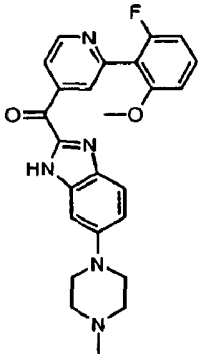
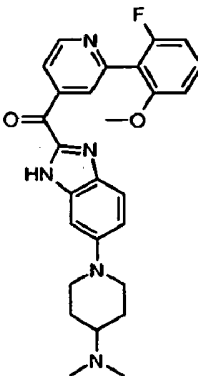
Passo 2: A uma solução agitada de [2-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (78 mg, 0,157 mmol, como uma mistura de dois regioisômeros) em diclorometano (3 mL) à temperatura ambiente adicionou-se

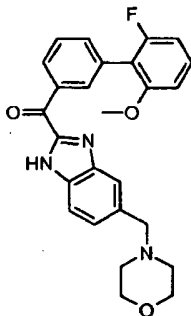
dióxido de manganês (273 mg, 3,14 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, antes de ser filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em SiO₂, forneceu [2-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1Himidazol-2-il]-metanona (75 mg, como uma mistura de dois regioisômeros).

Passo 3: O composto do título foi preparado seguindo o **Procedimento Geral D (desproteção SEM)**

Os compostos seguintes foram preparados seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 48**. Comentários adicionais em relação aos métodos e purificações são destacados onde apropriado.

Exem plo	Estrutura	Comentários adicionais	NMR	MS (ESI)
48		Descrito acima	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): CDCl ₃ : 9,02 (1H, d), 8,70-8,39 (2H, m), 7,88-7,69 (2H, m), 7,47-7,37 (2H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 3,99 (3H, s),	366 [M+H] ⁺

49		Início com: exemplo 43 e exemplo 10. Passo 2: purificado por LCMS prep. Passo 3. Produto triturado com Et₂O/hexanos.	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,09–8,97 (1,0H, m), 8,55–8,43 (2,0H, m), 7,88–7,78 (0,8H, m), 7,56–7,47 (0,2H, m), 7,45–7,33 (1,3H, m), 7,26–7,21 (0,2H, m), 7,13 (0,8H, dd), 6,94 (0,7H, d), 6,91–6,81 (2,1H, m), 3,85–3,79 (3,0H, m), 3,50–3,37 (4,0H, m), 3,01–2,49 (7,0H, m), Mistura de rotâmeros,	446 [M+H]⁺
50		Início com: exemplo 43 e exemplo 11. Passo 2: sem purificação	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,07–8,97 (1,0H, m), 8,55–8,42 (2,0H, m), 7,85–7,76 (0,8H, m), 7,50 (0,2H, d), 7,44–7,34 (1,3H, m), 7,27–7,17 (0,2H, m), 7,14 (0,7H, dd), 6,92 (0,7H, d), 6,90–6,78 (2,1H, m), 3,88 (1,7H, d), 3,82 (3,0H, s), 3,78 (0,3H, d), 2,94–2,47 (9,0H, m), 2,24–2,09 (2,0H, m),	474 [M+H]⁺

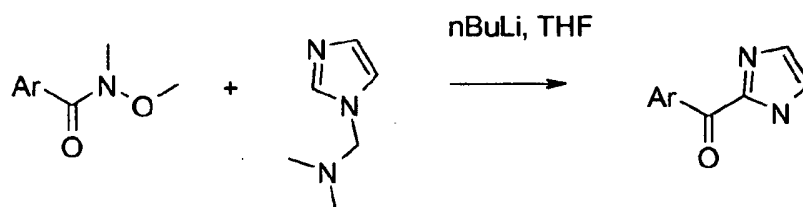
		Passo 3: produto final purificado por LCMS prep.	1,94-1,74 (2,0H, m), Mistura de rotâmeros.	
51		Início com: exemplo 44 e exemplo 2. Produto final purificado por cromatografia SiO₂	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8,81 (1H, dq), 8,69 (1H, dd), 7,97-7,88 (1H, m), 7,74 (1H, dd), 7,65 (1H, t), 7,62-7,30 (3H, m), 6,90-6,79 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,81-3,52 (6H, m), 2,76-2,30 (4H, m).	446 [M+H] ⁺

Exemplo 49: [2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

Exemplo 50: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona

Exemplo 51: (6'-Fluoro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona

Procedimento **Geral H (metalação nBuLi)**



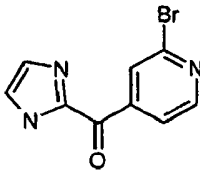
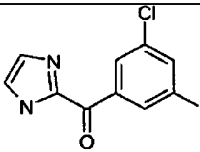
A uma solução agitada de imidazol-1-il-metil-dimetil-amina (1 mol. eq.) em THF (20 Vol.) a -78 °C foi adicionado n-BuLi (1 mol. eq; 2,5M solução em hexano). Após 1 hora a -78 °C, a N-metoxi-N-metil-amida apropriada (1,05 mol. eq.) foi

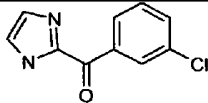
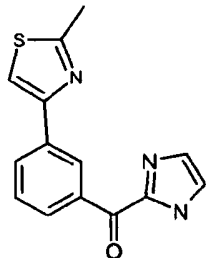
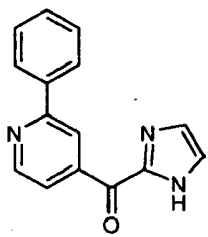
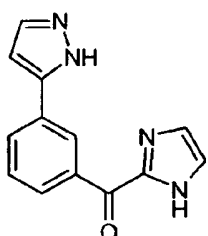
adicionada gota a gota como uma solução em THF (10 vol.) e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Depois de mais 3 horas, a reação foi processada. 2M de HCl aquoso (20 vol.) foram adicionados e a agitação continuou durante mais 2 horas. O solvente orgânico foi removido *in vacuo*. A solução foi neutralizada com solução sat. aq. de NaHCO_3 , diluída com água e em seguida extraída com CHCl_3 (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e o solvente removido *in vacuo*. A purificação por cromatografia em SiO_2 (diclorometano/EtOAc; 4:1) proporcionou o produto.

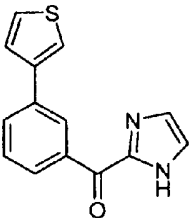
EXEMPLOS 52 a 58

Os seguintes foram preparados seguindo os procedimentos descritos para o **Procedimento Geral H (metalação nBuLi A)**. Comentários adicionais em relação aos métodos e purificações são destacados onde apropriado.

Os exemplos 52 a 54 na tabela abaixo descrevem a preparação de intermediários sintéticos. Os exemplos 55 a 58 descrevem a preparação de compostos da fórmula (I).

Ex.	Estrutura	Comentários adicionais	$^1\text{H NMR}$	LC/MS
52		Início com Exemplo 7 (0,158 g, 1,27 mmol) e Exemplo 25 (a partir do método 1) (0,326g, 1,33 mmol). Originou o produto 0,143g, 45%).		252,0 [M+H] ⁺
53		Início com Exemplo 7 e Exemplo 30		332,8 [M+H] ⁺

54		Início com Exemplo 7 e Exemplo 31		206,9 [M+H] ⁺
55		Início com Exemplo 7 e Exemplo 26	¹ H- NMR (400 MHz, d ₆ -Acetona): 12,78-12,11 (1H, bs), 9,16 (1H, t), 8,76-8,67 (1H, m), 8,31-8,22 (1H, m), 7,89-7,80 (1H, m), 7,62 (1H, t), 7,54 (1H, s), 7,36 (1H, s), 2,78 (3H, s).	270,0 [M+H] ⁺
56		Início com Exemplo 7 e Exemplo 27 . Produto Precipitado a partir da mistura de processamento após concentração <i>in vacuo</i> . O Produto foi recolhido e triturado com Et ₂ O	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -Acetona): 13,01-12,05 (1H, m), 8,98 (1H, s), 8,92 (1H, d), 8,34 (1H, dd), 8,26-8,16 (2H, m), 7,63 (1H, bs), 7,59-7,53 (2H, m), 7,53-7,46 (1H, m), 7,42 (1H, bs).	250,1 [M+H] ⁺
57		Início com Exemplo 7 e Exemplo 28 . Produto purificado por trituração com Et ₂ O	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -Acetona): 12,50-12,33 (1H, m), 9,08 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,65-7,51 (2H, m), 7,36 (1H, s), 6,80 (1H, d).	239,0 [M+H] ⁺

58		Início com Exemplo 7 e Exemplo 29 .	¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -Acetona): 12,52-12,30 (1H, m), 8,99 (1H, t), 8,65-8,56 (1H, m), 8,05-7,96 (1H, m), 7,86 (1H, dd), 7,68-7,56 (3H, m), 7,45 (2H, s).	255,0 [M+H] ⁺
----	---	---	--	-----------------------------

Exemplo 52: (2-Bromo-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona

Exemplo 53: (3-Cloro-5-iodo-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona

Exemplo 54: (3-Cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona

Exemplo 55: (1H-Imidazol-2-il)-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-metanona

Exemplo 56: (1H-Imidazol-2-il)-(2-fenil-piridin-4-il)-metanona

Exemplo 57: (1H-Imidazol-2-il)-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona

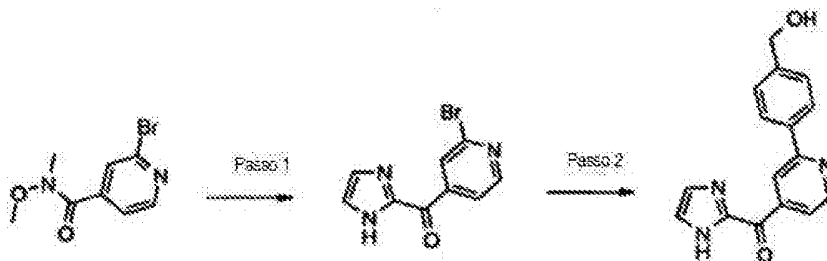
Exemplo 58: (1H-Imidazol-2-il)-(3-tiofen-3-il-fenil)-metanona

EXEMPLOS 59 A 101

Os Exemplos 59 a 101 abaixo descrevem a preparação de compostos da fórmula (I).

Exemplo 59

[2-(4-Hidroximetil-fenil)-piridin-4-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanona.

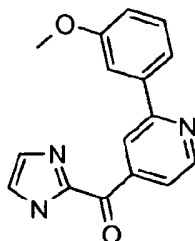


Passo 1: Seguindo o **Procedimento Geral H (n-BuLi metalação)**, 2-bromo-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida (**Exemplo 25, Método 1**) (0,326 g, 1,33 mmol) foi usada para preparar (2-bromo-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona (0,143 g, 45%).

Passo 2: (2-Bromo-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona (60 mg, 0,24 mmol) e ácido 4-metanol-fenílico (47 mg, 0,31 mmol) foram adicionados num tubo de micro-ondas e dissolvidos numa mistura de EtOH/tolueno (1:1; 0,9 mL). Um solução de K_2CO_3 (197 mg, 1,43 mmol) em MeOH/ H_2O (1:1, 1 mL) foi adicionada ao tubo seguido de $Pd(P^tBu)_3)_2$ (2,4 mg, 0,0046 mmol). O tubo foi selado, purgado com azoto e a mistura foi aquecida a 85 °C durante 2 horas num reactor de micro-ondas. A solução foi diluída com EtOAc (10 mL) e filtrada. A solução de EtOAc foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e finalmente seca (Na_2SO_4). A solução foi filtrada e o solvente foi removido *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia em SiO_2 (EtOAc/Hexanos; 2:1 a 3:1) e, em seguida, triturado 3 vezes com Et_2O para dar o composto do título como um sólido branco (4 mg, 6%). MS(ESI) m/z 279,2 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8,84 (1H, d), 8,67 (1 H, s), 8,16-8,01 (3H, m), 7,54 (2H, d), 7,45 (2H, s), 4,71 (2H, s).

Exemplo 60

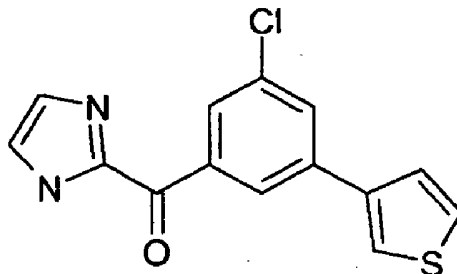
(1H-Imidazol-2-il)-[2-(3-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona.



O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 59**. MS(ESI) m/z 280,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,97 (1H, d), 8,87 (1H, s), 8,42 (1 H, d), 7,75 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 7,46 (1 H, d), 7,44-7,36 (2H, m), 7,05 (1 H, dd), 3,94 (3H, s).

Exemplo 61

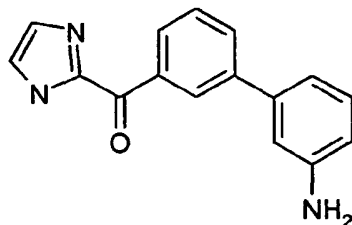
(3-Cloro-5-tiofen-3-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona.



A partir do **Exemplo 53**, o composto do título foi preparado pela repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 59, passo 2**), seguido por trituração final com MeOH. MS(ESI) m/z 288,9 (M+H)⁺. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): 13,61 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,11 (2H, s), 7,72 (1H, dd), 7,69-7,63 (1 H, m), 7,59 (1 H, s), 7,36 (1 H, s).

Exemplo 62

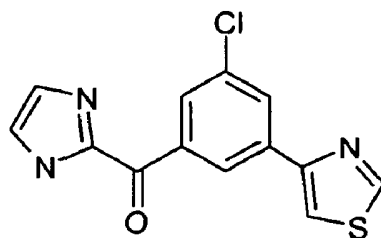
(3'-Amino-bifenil-3-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona.



A partir do **Exemplo 54**, o composto do título foi preparado pela repetição dos procedimentos descritos para o **Procedimento Geral C (Suzuki)**, exceto que $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi usado em vez de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e K_2CO_3 foi usada no lugar de K_3PO_4 . EtOAc foi usado no lugar de CHCl_3 , durante o processamento. MS(ESI) m/z 264,0 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -Acetona): 12,40 (1H, bs), 8,90 (1 H, t), 8,68-8,59 (1H, m), 7,92-7,84 (1H, m), 7,61 (1 H, t), 7,52 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 7,20 (1 H, t), 7,05 (1 H, t), 6,96 (1H, d), 6,73 (1 H, dd), 4,78 (2H, s).

Exemplo 63

(3-Cloro-5-tiazol4-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona

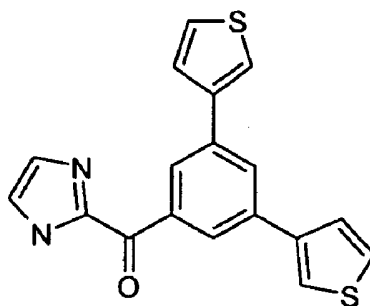


Uma solução do **Exemplo 53** (50 mg, 0,15 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foi agitada num tubo reacional de micro-ondas. 4-tributilestananil-tiazol (62 mg, 0,165 mmol) seguido por $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ (10 mg, 8,6 μmol) foi adicionado à mistura agitada. O tubo foi selado e a reação foi aquecida a 120 °C durante 30 minutos. A mistura foi então diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com salmoura. A fase orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado. O

produto em bruto foi triturado em diclorometano e o precipitado recolhido foi ainda purificado por cromatografia em SiO₂ (hexanos/EtOAc; 9:1 a 2:1) para dar o composto do título como um sólido bege (10 mg, 23%). MS (ESI) m/z 289,9 (M+H)⁺. ¹H MNR (400 MHz, DMSO-d₆): 13,62 (1H, s), 9,28 (1H, d), 8,97 (1H, t), 8,58 (1 H, t), 8,46 (1H, d), 8,34 (1 H, t), 7,58 (1 H, s), 7,39 (1 H, s).

Exemplo 64

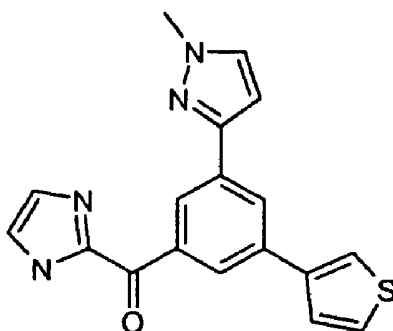
(3,5-Di-tiofen-3-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona.



A partir do **Exemplo 61**, o composto do título foi preparado pela repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 62**. O produto foi purificado por LCMS preparativa. MS (ESI) m/z 337,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₆-Acetona): 12,70-12,20 (1H, m), 8,91 (2H, d), 8,33 (1 H, t), 7,97 (2H, dd), 7,71 (2H, dd), 7,66 (2H, dd), 7,55 (1 H, s), 7,40 (1H, s).

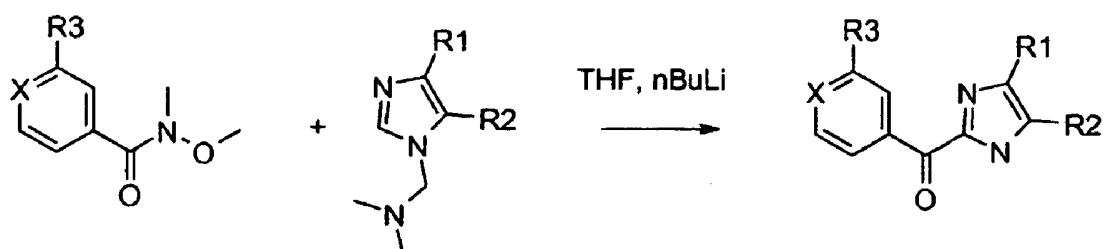
Exemplo 65

(1H-Imidazol-2-il)-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-tiofen-3-il-fenil]-metanona.



A partir do **Exemplo 61**, o composto do título foi preparado pela repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 59**. MS (ESI) m/z 335,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₆-Acetona): 12,79-12,16 (1 H, m), 8,92 (1 H, t), 8,81 (1 H, t), 8,13 (1 H, t), 7,99 (1 H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,69-7,60 (1H, m), 7,58 (1 H, s), 7,50 (1H, d), 7,43-7,33 (1 H, s), 6,53 (1H, d), 4,02 (3H, s).

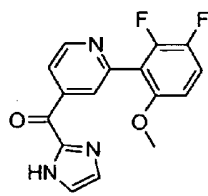
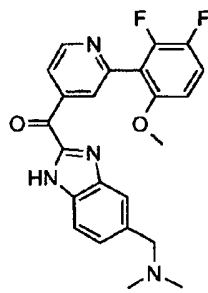
Procedimento Geral I (metalação nBuLi)

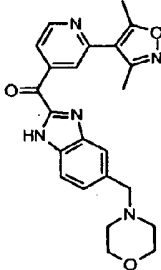
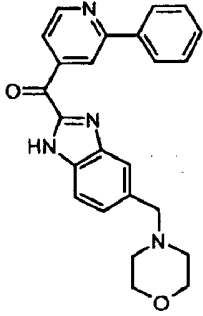


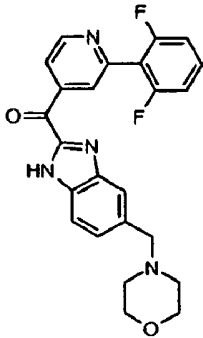
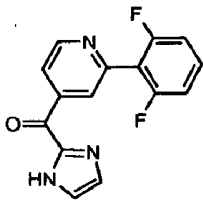
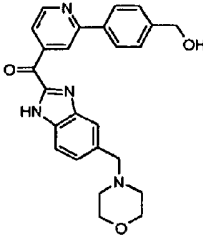
A uma solução agitada do heterociclo protegido por dimetilaminometilo (1 mol. eq.) em THF (20 Vol.) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado n-BuLi (1 mol. eq ; Solução a 2,5 M em hexano). Após 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a N-metoxi-N-metilamida apropriada (1,05 mol. eq.) foi adicionada gota a gota como uma solução em THF (10 vol.) e, em seguida, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Depois de mais 3 horas, a reação estava completa.

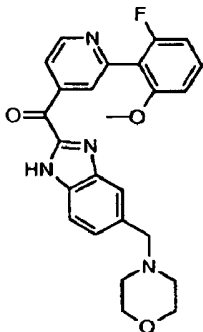
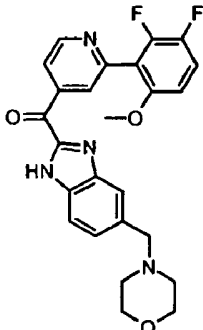
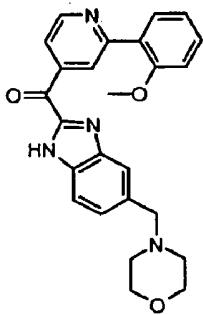
2M de HCl aquoso (20 vol.) foram adicionados e a agitação continuou durante mais 2 horas. A mistura foi então partilhada entre CHCl_3 e água. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), concentrada *in vacuo* e o produto foi purificado por cromatografia em SiO_2 , eluindo com 0-10% de MeOH/diclorometano. Para os compostos com menor tempo de retenção a fase móvel continha 0-1% de conc. de amónia aquosa.

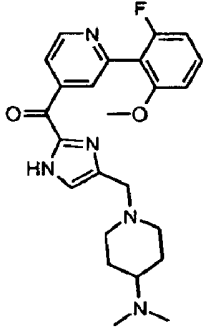
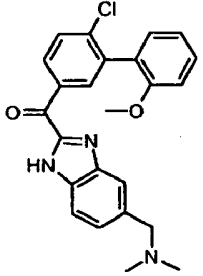
Os seguintes análogos foram preparados seguindo os procedimentos descritos para o **Procedimento Geral I (metalação nBuLi)**. Comentários adicionais em relação aos métodos e purificações são destacados onde apropriado.

ExE MPL O	Estrutura	Comentários adicionais	¹ H NMR	MS (ESI)m/ z
66		Início com Exemplo 7 e Exemplo 32.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10,66 (1H, s), 9,00 (1H, d), 8,55- 8,41 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,21 (1H, q), 6,76-6,68 (1H, m), 3,79 (3H, s)	316,2 (M+H) ⁺
67		Início com Exemplo 1 e Exemplo 32.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10,60 (1H, br), 9,04 (1H, d), 8,60- 8,50 (2H, m), 7,95-7,83 (1H, m), 7,58-7,48 (1,4H, m), 7,39 (0,6H, d), 7,21 (1H, q), 6,78- 6,68 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,61 (2H, s), 2,31 (6H, s).	423 [M+H] ⁺

68		Início com Exemplo 37 e Exemplo 2. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8,93 (0,9H, d), 8,64 (0,1H, d), 8,61 (0,1H, s), 8,57 (0,1H, s), 8,20 (0,9H, dd), 7,82 (0,2H, s), 7,80- 7,69 (1,6H, m), 7,67 (0,2H, dd), 7,58-7,43 (1,2H, m), 7,26 (0,1H, d), 3,76-3,61 (6,0H, m), 2,68 (2,6H, s), 2,58- 2,43 (7H, m), 2,36 (0,4H, s), Mistura de rotâmeros.	418 [M+H]⁺
69		Início com Exemplo 36 e Exemplo 2. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8,90 (0,9H, d), 8,78 (0,9H, s), 8,63- 8,55 (0,1H, run), 8,26 (0,9H, dd), 8,22 (0,1H, s), 8,10 (1,7H, d), 7,96 (0,3H, d), 7,82-7,68 (1,7H, m), 7,65 (0,2H, dd), 7,61-7,42 (4,1H, m), 7,26 (0,1H, d), 3,76- 3,61 (6,0H, m), 2,60-2,42 (4,0H, m), Mistura de rotâmeros.	399 [M+H]⁺

70		Início com Exemplo 33 e Exemplo 2. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9,06 (1H, d), 8,63 (1H, d), 8,60- 8,54 (1H, m), 7,93 (1H, d), 7,71-7,36 (3H, m), 7,12-7,04 (2H, m), 3,89- 3,60 (6H, m), 2,87-2,22 (4H, m).	435 [M+H]⁺
71		Início com Exemplo 33 e Exemplo 7.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8,91 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,34 (1H, dd), 7,63- 7,31 (3H, m), 7,22-7,12 (2H, m).	286 [M+H]⁺
72		Início com Exemplo 38 e Exemplo 2. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8,89 (0,8H, d), 8,78 (0,8H, s), 8,62- 8,55 (0,1H, m), 8,25 (0,8H, dd), 8,22 (0,1H, s), 8,09 (1,7H, d), 7,95 (0,3H, d), 7,85-7,66 (1,7H, m), 7,64 (0,2H, dd), 7,59-7,41 (3,1H, m), 7,26 (0,1H, d), 4,72 (1,7H, s), 4,69 (0,3H, s), 3,78- 3,60 (6,0H, m), 2,59-2,43 (4H, m), Mistura de rotâmeros.	429 [M+H]⁺

73		Início com Exemplo 34 e Exemplo 2.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9,03 (1H, d), 8,58-8,46 (2H, m), 7,93 (1H, d), 7,75- 7,32 (3H, m), 6,92-6,80 (2H, m), 3,99-3,56 (9H, m), 2,99- 2,22 (4H, m).	447 [M+H] ⁺
74		Início com Exemplo 32 e Exemplo 2. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9,04 (1 H, d), 8,60-8,49 (2H, m), 8,01- 7,89 (1H, m), 7,78-7,38 (2H, m), 7,22 (1H, q), 6,74 (1H, dt), 4,00-3,56 (9H, m), 3,04-2,21 (4H, m).	465 [M+H] ⁺
75		Início com Exemplo 35 e Exemplo 2. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9,02-8,93 (2H, m), 8,38 (1 H, ddd), 7,96- 7,85 (2H, m), 7,68-7,38 (3H, m), 7,14 (1H, t), 7,07 (1H, d), 3,95 (3H, s), 3,88-3,57 (6H, m), 2,72-2,36 (4H, m).	429 [M+H] ⁺

76		Início com Exemplo 34 e Exemplo 8. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8,96 (1H, d), 8,50-8,35 (2H, m), 7,36 (1H, q), 7,21 (1H, s), 6,89- 6,78 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,69-3,56 (2H, m), 3,15-2,87 (2H, m), 2,33 (6H, s), 2,28- 2,07 (3H, m), 1,91-1,79 (2H, m), 1,68-1,51 (2H, m).	438 [M+H]⁺
77		Início com Exemplo 39 e Exemplo 1. Purificado por LCMS preparativa.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8,75 (1H, d), 8,57 (2H, d), 7,91 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,52-7,39 (2H, m), 7,34-7,24 (1H, m), 7,14- 6,99 (2H, m), 4,90 (1H, s), 4,08 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,62 (6H, s).	420 [M+H]⁺

Exemplo 66: [2-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 67: [2-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 68: [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1 H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 69: (5-Morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-fenil-piridin-4-il)-metanona.

Exemplo 70: [2-(2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 71: [2-(2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanona

Exemplo 72: [2-(4-Hidroximetil-fenil)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 73: [2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1 H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 74: [2-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

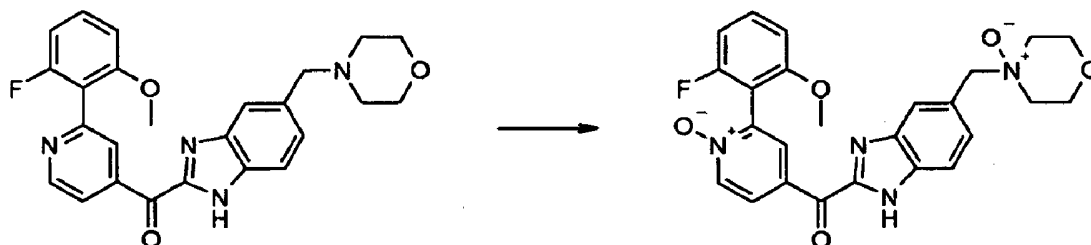
Exemplo 75: [2-(2-Metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 76: [4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-[2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona.

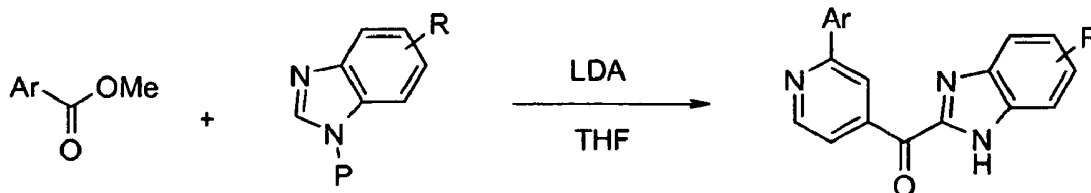
Exemplo 77: (6-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 78

[2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-1-oxi-piridin-4-il]-[5-(4-oxi-morfolin-4-ilmetil)-1 H-benzoimidazol-2-il]-metanona.



A uma solução agitada de [2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona (**Exemplo 73**) (110 mg, 0,246 mmol) em diclorometano (5 mL) a 0 °C foi adicionado ácido meta-cloroperoxibenzoico (75%; 125 mg, 0,524 mmol) em porções. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite antes de ácido meta-cloroperoxibenzoico adicional (0,5 mol. eq.) ser adicionado a 0 °C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi neutralizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída em CHCl₃ (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto foi purificado por LCMS preparativa fornecendo o composto do título (48 mg). MS(ESI) *m/z* 479 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (1H, dd), 8,67-8,61 (1H, m), 8,59 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,10-7,50 (4H, m), 7,06 (1H, d), 6,99 (1H, t), 4,75 (2H, s), 4,03 (2H, br t), 3,84-3,72 (5H, m), 3,64-3,52 (3H, m), 3,06 (2H, br d).

Procedimento Geral J (metalação LDA)

P = CH₂NMe₂, SEM, CH(OEt)₂ ou Boc.

A uma solução agitada de benzimidazol (1 mol. eq.) e éster metílico (1 mol. Eq.) em THF (30 vols.) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado LDA (solução a 2M em THF, 1 a 2 mol. eq.) gota a gota. A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1-2 horas e foi em seguida extinta utilizando-se o método de trabalho A, B, C ou D, descrito abaixo.

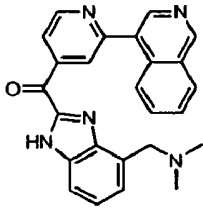
Método de Processamento A: À mistura de reação, à temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado HCl aquoso a 2M. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. O THF foi evaporado *in vacuo* e a solução aquosa restante foi lavada com Et_2O . A camada aquosa foi neutralizada pela adição de NaHCO_3 aquoso saturado e em seguida extraída com CHCl_3 (3x). Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados *in vacuo*. A purificação posterior por LCMS preparativa forneceu os produtos.

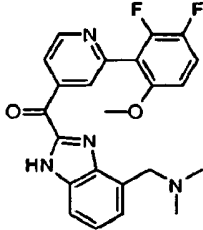
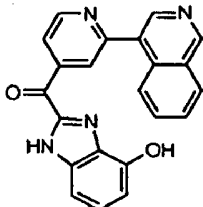
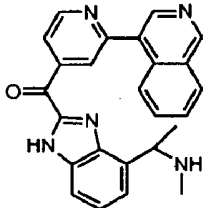
Método de Processamento B: À mistura de reação, à temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado NH_4Cl sat. aquoso. A mistura foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com HCl aquoso a 2M (20 vols.) e deixada a agitar durante a noite à temperatura ambiente. O pH foi ajustado para um pH de 7-8 e os produtos foram extraídos com CHCl_3 : $^i\text{PrOH}$ (3:1; x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e secas (MgSO_4). A solução foi filtrada e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação foi realizada por cromatografia em SiO_2 (fase móvel; $\text{EtOAc}/2,0\text{M}$ de NH_3 em MeOH; 95:5 a 90:10, ou diclorometano/ $2,0\text{M}$ de NH_3 em MeOH; 95:2 a 90:5) ou LCMS preparativa para originar o produto.

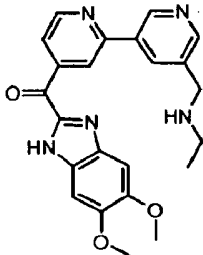
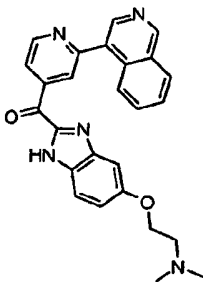
Método de Processamento C: À mistura de reação, à temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado NH_4Cl sat. aquoso. A mistura foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente. Os produtos foram extraídos com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e secas (MgSO_4). Os produtos foram filtrados e evaporados até à secura *in vacuo*. A purificação foi realizada por cromatografia em SiO_2 (fase móvel; EtOAc/2,0M de NH_3 em MeOH; 95:5 a 90:10, ou diclorometano/2,0M de NH_3 em MeOH; 95:2 a 90:5) ou LCMS preparativa para originar o produto.

Método de Processamento D: À mistura de reação, à temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionada água e EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada e purificada por cromatografia em SiO_2 ou LCMS preparativa.

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o **Procedimento Geral J (metalação LDA) e processamento A**. Comentários adicionais em relação aos procedimentos sintéticos, desproteção dos produtos finais e purificação são destacados quando apropriado.

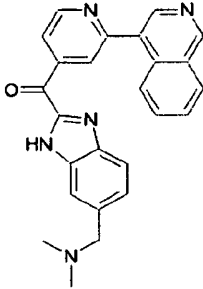
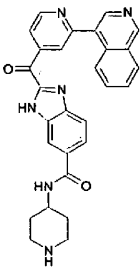
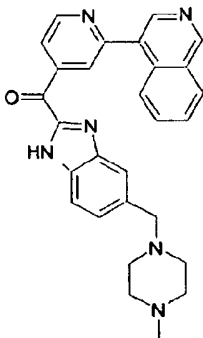
Exem plo	Estrutura	Comentários adicionais	^1H NMR	MS (ESI) m/z
79-A		Início com Exemplo 23 e Exemplo 15 . Purificação: LCMS prep. Produto obtido como	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,47 (1H, d), 9,12 (1H, dd), 8,95–8,72 (2H, m), 8,41–8,32 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,18 (1H, br s), 7,90 (1H, ddd), 7,80 (1H, ddd), 7,64 (1H, s), 7,44–7,29 (2H, m),	408 [M+H] ⁺

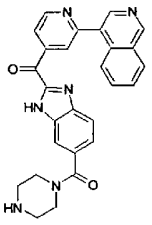
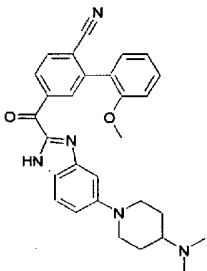
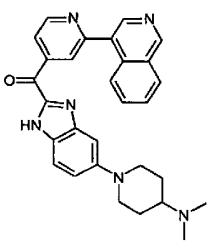
		o sal de formato.	3,87 (2H, s), 2,20 (6H, s).	
79-B		Início com Exemplo 32 e Exemplo 15. Purificação: O material em bruto foi aquecido em MeOH / 1M HCl, arrefecido e recolhido por filtração dando o sal de HCl.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8,99 (1H, d), 8,64–8,27 (2H, m), 7,89–7,25 (4H, m), 7,03 (1H, ddd), 3,85 (2H, br s), 3,78 (3H, s), 2,20 (6H, s).	423 [M+H] ⁺
80		Início com Exemplo 23 e Exemplo 16. Desproteção SEM: Procedimento Geral D. Purificação: LCMS prep. Procedimento Geral K Para se obter o sal de metanossulfonato.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,73 (0,6H, s), 9,61 (0,4H, s), 9,14 (0,6H, d), 8,93 (0,4H, d), 8,88 (0,6H, s), 8,74–8,69 (1,0H, m), 8,52–8,45 (1,8H, m), 8,39 (0,4H, d), 8,28 (0,4H, d), 8,15–8,03 (1,0H, m), 7,95 (1,0H, dd), 7,87 (0,4H, dd), 7,80 (0,4H, d), 7,30 (0,4H, dd), 7,22 (0,6H, dd), 7,14 (0,4H, d), 7,08 (0,6H, d), 6,86 (0,4H, d), 6,70 (0,6H, d), 3,40 (1,0H, s), 2,32 (4,0H, s), Mistura de rotâmeros.	367 [M+H] ⁺
81		Início com Exemplo 23 e Exemplo 17. Desproteção: Procedimento Geral	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): 9,68 (0,9H, s), 9,65 (0,1H, s), 9,02 (0,9H, d), 8,79 (0,1 H, d), 8,66 (0,9H, s), 8,58 (0,1H, s), 8,54–8,40 (2,8H, m), 8,40–8,28 (0,1 H, m), 8,24	408 [M+H] ⁺

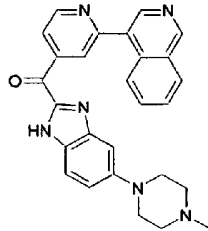
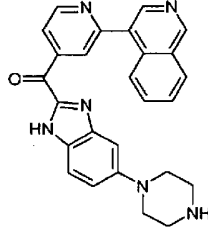
		D. Purificação: LCMS prep. Obtendo-se o produto na forma do sal de trifluoroacetato.	(0,9H, d), 8,15 (0,9H, dd), 8,09–7,99 (1,2H, m), 7,77 (0,9H, d), 7,65 (0,1 H, d), 7,54 (1,0H, dd), 7,47 (0,9H, d), 7,42 (0,1H, dd), 7,37 (0,1H, d), 4,92 (1,0H, q), 2,53 (2,6H, s), 2,51 (0,4H, s), 1,75 (2,6H, d), 1,68 (0,4H, d), Mistura de rotâmeros.	
82		Início com Exemplo 3 e Exemplo 24. Desproteção: Procedimento Geral D. Purificação: LCMS prep. Obtendo-se o produto na forma do sal de formato.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9,21 (1H, d), 8,99 (1H, dd), 8,80 (1H, dd), 8,66 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,33 (1H, dd), 8,25 (2H, s), 7,20 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,86 (6H, s), 2,67 (2H, q), 1,10 (3H, t).	418 [M+H]⁺
83		Início com Exemplo 18 e Exemplo 23. Seguindo cromatografia, Trituração com Et₂O/EtOAc dando o produto.	¹H NMR (400 MHz, Me-<i>d</i>₃-OD): 9,38 (1H, s), 9,04 (1H, d), 8,70 (2H, s), 8,41 (1H, d), 8,26 (2H, d), 7,89 (1H, t), 7,85–7,74 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,17 (1H, s), 7,10 (1H, d), 4,21 (2H, t), 2,86 (2H, t), 2,41 (6H, s).	438,2 [M+H]⁺

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o **Procedimento Geral J (metalação LDA) e processamento B**. Comentários adicionais em relação aos procedimentos

sintéticos, desproteção dos produtos finais e purificação são destacados quando apropriado.

Exem plo	Estrutura	Comentários adicionais	^1H NMR	MS (ESI)m/z
84		Início com Exemplo 23 e Exemplo 1 . Purificação: por trituração com Et_2O .	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,89 (1H, br s), 9,47 (1H, s), 9,13 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,75–8,76 (1H, m), 8,41–8,33 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,03–7,35 (5H, m), 4,18 (2H, br s), 3,30 (6H, s).	408 [M+H] ⁺
85		Início com Exemplo 23 e Exemplo 20 . Purificação: LCMS prep para dar o produto na forma do sal de formato	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me}-d_3\text{-OD}$): 9,42–8,43 (4H, m), 8,37 (3H, s), 8,32–7,70 (7H, m), 4,28–4,12 (1H, m), 3,57–3,44 (2H, m), 3,23–3,13 (2H, m), 2,36–2,14 (2H, m), 2,00–1,78 (2H, m).	477 [M+H] ⁺
86		Início com Exemplo 23 e Exemplo 5 . Desproteção: procedimento geral G. Purificação: LCMS prep. para dar o produto na forma do sal de formato	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me}-d_3\text{-OD}$): 9,40–9,33 (1H, m), 9,06 (1H, d), 8,75–8,96 (1,5H, s), 8,47 (1H, s), 8,42 (0,5H, d), 8,29–7,24 (7H, m), 3,79, 3,77 (2H, 2 x s), 3,01 (4H, br s), 2,86–2,60 (7H, m).	463 [M+H] ⁺

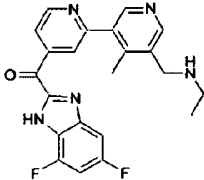
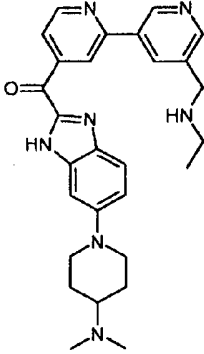
87		Início com Exemplo 23 e Exemplo 21. Desproteção: procedimento geral G. Purificação: LCMS prep. para dar o produto na forma do sal de formato	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,47 (1H, s), 9,12 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,42-8,33 (2H, m), 8,29 (1H, d), 7,90 (1H, t), 7,86-7,72 (3H, m), 7,40 (1H, d), 3,47 (4H, s), 2,71 (4H, s).	463 $[\text{M}+\text{H}]^+$
88		Início com Exemplo 11 e Exemplo 40. Reação foi extinta com NaHCO_3 (sat., aq.) em vez de NH_4Cl. Desproteção: Procedimento Geral D. Purificação: LCMS prep. Obtendo-se o produto na forma do sal trifluoroacetato.	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,50 (1H, s), 8,62 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,57-7,48 (1H, m), 7,38 (1H, dd), 7,29-7,17 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,00 (1H, s), 3,90 (2H, d), 3,82 (3H, s), 3,38-3,29 (1H, m), 2,86-2,72 (8H, m), 2,10 (2H, d), 1,81-1,68 (2H, m).	480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
89		Início com Exemplo 11 e Exemplo 23. Reação foi extinta com NaHCO_3 (sat., aq.) em vez de NH_4Cl.	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10,80-10,44 (1H, m), 9,39 (1H, s), 9,10 (1H, d), 8,83 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,84-7,75 (2H, m), 7,70 (1H, t), 7,50 (0,2H, d), 7,38 (0,2H,	477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

		Desproteção: Procedimento Geral D dando o produto na forma do sal de HCl	s), 7,16 (0,8H, dd), 6,92 (0,8H, s), 3,86 (1,7H, d), 3,76 (0,3H, d), 2,94-2,78 (2H, m), 2,51-2,36 (7H, m), 2,04 (2H, d), 1,80-1,69 (2H, m).	
90		Início com Exemplo 10 e Exemplo 23. Reação foi extinta com NaHCO₃ (sat., aq.) em vez de NH₄Cl. Desproteção: Procedimento Geral D Purificação: por trituração com Et₂O.	¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 9,38 (1H, s), 9,03 (1H, d), 8,69 (2H, d), 8,39 (1H, d), 8,26 (2H, d), 7,94-7,85 (1H, m), 7,85-7,75 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,07 (1H, s), 3,35 (4H, s), 2,68 (4H, s), 2,43-2,37 (3H, m).	579,2 [M+H]⁺
91		Início com Exemplo 12 e Exemplo 23. Reação foi extinta com NaHCO₃ (sat., aq.) em vez de NH₄Cl. Desproteção: Procedimento Geral D .	¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 9,37 (1H, s), 9,02 (1H, d), 8,68 (2H, d), 8,38 (1H, d), 8,25 (2H, d), 7,88 (1H, t), 7,79 (1H, t), 7,66 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,07 (1H, s), 3,23 (4H, d), 3,03 (4H, s).	435,0 [M+H]⁺

92		Início com Exemplo 13 e Exemplo 23 mas com extinção com NaHCO_3 (sat., aq.) em vez de NH_4Cl. Desproteção: Procedimento Geral F.	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,45 (1H, s), 9,07 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,39–8,24 (3H, m), 7,94–7,84 (1H, m), 7,79 (1H, t), 7,65 (1H, d), 6,78 (1H, d), 6,41 (1H, s), 3,66–3,54 (1H, m), 3,53–3,39 (3H, m), 2,98 (1H, dd), 2,17–2,05 (1H, m), 1,75 (1H, dd).	435,0 [M+H] ⁺
93		Início com Exemplo 23 e Exemplo 14. Reação foi extinta com NaHCO_3 (sat., aq.) em vez de NH_4Cl. Desproteção: Procedimento Geral F	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,46 (1H, s), 9,07 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,34 (2H, d), 8,28 (1H, d), 7,89 (1H, t), 7,80 (1H, t), 7,64 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,60 (1H, s), 3,62 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,90 (2H, s), 2,65 (2H, s), 1,82 (2H, s).	449,0 [M+H] ⁺

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o **Procedimento Geral J (metalação LDA) e processamento C**. Comentários adicionais em relação aos procedimentos sintéticos, desproteção dos produtos finais e purificação são destacados quando apropriado.

Exem plo	Estrutura	Comentários adicionais	^1H NMR	MS (ESI)m/z
94		Início com Exemplo 6 e Exemplo 24 .	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me}-d_3\text{-OD}$): 9,66–9,62 (0,5H, m), 9,55–9,48 (0,5H, m), 9,34–9,23 (1H, m), 9,09 (0,5H, d), 9,07–	394 [M+H] ⁺

		Desproteção: Método Geral D. Produto isolado como sal HCl.	8,95 (1,5H, m), 8,89–8,85 (0,5H, d), 8,61–8,53 (1H, m), 8,09–7,83 (0,5H, m), 7,43–7,13 (1,5H, m), 7,08 (0,5H, dt), 4,57, 4,53 (2H, 2 x s), 3,31–3,23 (2H, m), 1,43 (3H, t), Mistura de rotâmeros.	
95		Início com Exemplo 6 e Exemplo 22 . Desproteção: Método Geral D. Produto isolado como sal HCl.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9,17–8,84 (2,5H, m), 8,77 (0,4H, s), 8,55–8,52 (0,4H, m), 8,19–8,12 (0,4H, m), 8,04–8,01 (0,4H, m), 7,70–7,25 (2,5H, m), 7,06 (0,4H, dt), 4,68, 4,60, 4,54 (2H, 3 x s), 3,40–3,43 (2H, m), 2,82, 2,78, 2,68 (3H, 3 x s), 1,49–1,44 (3H, m), Mistura de rotâmeros.	408 [M+H] ⁺
96		Início com Exemplo 11 e Exemplo 24 . Desproteção: Método Geral D. Purificação: LCMS prep. Para se obter o produto como o sal de formato	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9,37 (0,8H, d), 8,99 (0,8H, d), 8,85 (0,8, s), 8,81–8,76 (0,8, m), 8,76–8,70 (0,8, m), 8,48 (2,4, br s), 8,34 (0,8H, d), 7,71 (0,8H, br d), 7,27 (0,8, br d), 4,37 (2H, s), 3,97 (2H, br d), 3,18 (2H, q), 2,96–2,83 (8H, m), 2,22 (2H, br d), 1,97–1,85 (2H, m), 1,38 (3H, t).	484 [M+H] ⁺

Exemplo 79-A: (4-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal formato).

Exemplo 79-B: [2-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-(4-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona (sal cloridrato).

Exemplo 80: (4-Hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal metanossulfonato).

Exemplo 81: (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[4-(1-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal trifluoroacetato).

Exemplo 82: (5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal formato).

Exemplo 83: [5-(2-Dimetilamino-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

Exemplo 84: (6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

Exemplo 85: piperidin-4-ilamida do ácido 2-(2-Isoquinolin-4-il-piridina-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (sal formato).

Exemplo 86: (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal formato).

Exemplo 87: (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(piperazine-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal formato).

Exemplo 88: 5-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-2'-metoxi-bifenil-2-carbonitrilo (sal trifluoroacetato).

Exemplo 89: [5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal cloridrato).

Exemplo 90: (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona.

Exemplo 91: (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-(5-piperazin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

Exemplo 92: [5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

Exemplo 93: (5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

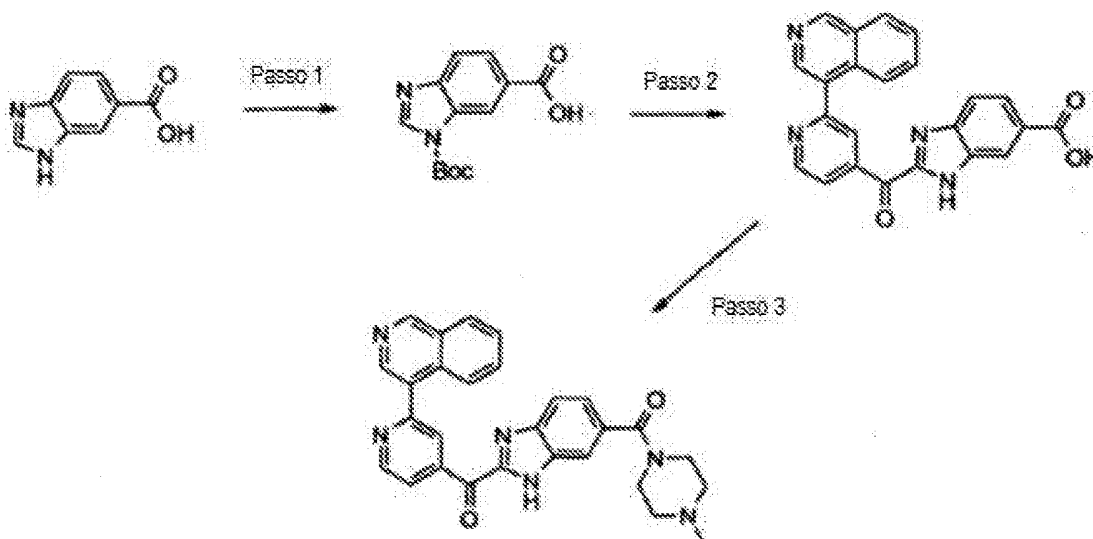
Exemplo 94: (5,7-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal cloridrato).

Exemplo 95: (5,7-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal cloridrato).

Exemplo 96: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal formato).

Exemplo 97

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(4-metil-piperazine-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanona



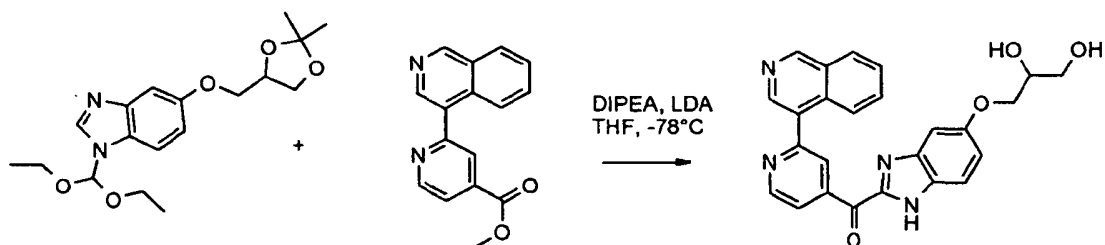
O passo 1 foi realizado seguindo o **Procedimento Geral B (Proteção BOC)**.

O passo 2 foi realizado seguindo o **Procedimento Geral J (metilação LDA)** e **Processamento C**.

Passo 3: Um acoplamento final EDC com N-metilpiperazina, seguindo os procedimentos descritos do **Exemplo 20** forneceram o composto do título. MS(ESI) m/z 477 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13,84 (1 H, br s), 9,47 (1 H, s), 9,13 (1 H, d), 8,76 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,39 (1 H, d), 8,35 (1 H, d), 8,29 (1 H, d), 7,99–7,67 (4H, m), 7,42 (1 H, br s), 3,53 (4H, br s), 2,33 (4H, br s), 2,21 (3H, s).

Exemplo 98

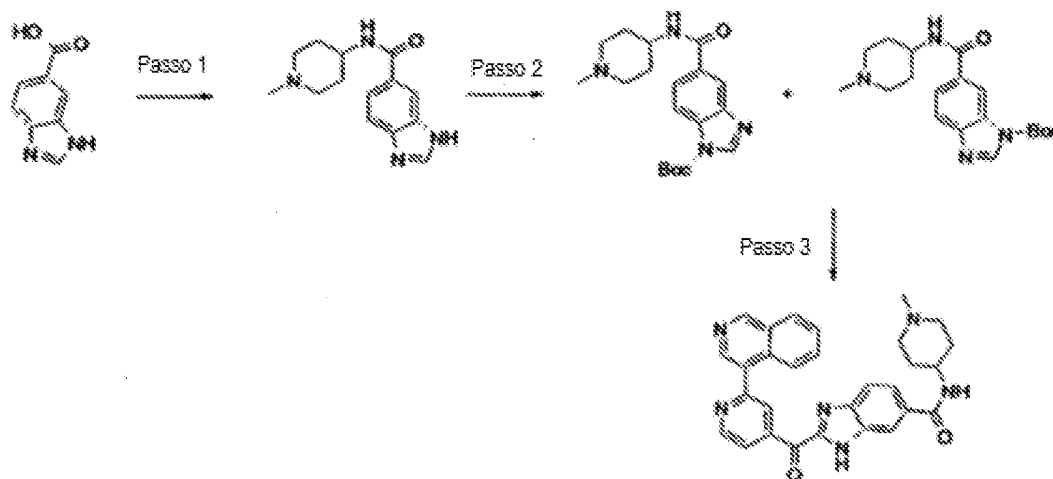
[5-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.



O **Exemplo 19** (0,55 g, 1,57 mmol) e o **Exemplo 23** (0,562 g, 2,13 mmol) foram feitos reagir de acordo com o **Procedimento Geral J (metalação LDA)**. A mistura foi extinta com água fria e, em seguida, extraída com diclorometano. A fracção de diclorometano foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e evaporada até à secura. O produto foi dissolvido em 1,4-dioxano/ H_2O /MeOH (1:1:1; 6 mL) e em seguida HCl (4M em 1,4-dioxano; 6 mL) foi adicionado. Depois de se agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, a mistura foi evaporada até à secura. A purificação por cromatografia em SiO_2 (diclorometano / 2M NH_3 em MeOH; 5% a 12%) deu um produto em bruto. Este foi dissolvido em CHCl_3 e lavado com água. A camada de CHCl_3 foi, em seguida, evaporada para dar o composto do título. MS(ESI) m/z 441,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): 9,38 (1 H, s), 9,05 (1 H, d), 8,70 (2H, d), 8,41 (1 H, d), 8,26 (2H, d), 7,95-7,86 (1 H, m), 7,86-7,78 (1 H, m), 7,70 (1 H, d), 7,18 (1 H, s), 7,11 (1 H, d), 4,21-4,12 (1 H, m), 4,12-4,01 (2H, m), 3,78-3,68 (2H, m).

Exemplo 99

(1-metil-piperidin-4-il)-amida do ácido 2-(2-Isoquinolin-4-il-piridine-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (sal formato)



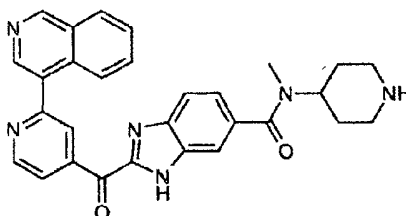
O Passo 1 foi realizado seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 20**.

O Passo 2: A Proteção Boc foi realizada de acordo com o **Procedimento Geral B (Proteção BOC)**.

O Passo 3. Seguindo o **Procedimento Geral J (metalação LDA)** e **Processamento C** e então purificação por LCMS preparativa deu o produto que foi triturado com EtOAc para proporcionar o composto do título na forma de sal de formato. MS(ESI) m/z 491 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,47 (1 H, s), 9,12 (1 H, d), 8,79-8,72 (2H, m), 8,49-8,20 (4H, m), 8,16 (1 H, s), 7,98-7,73 (4H, m), 3,91-3,68 (1H, m), 2,93-2,75 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,10-2,02 (2H, m), 1,84-1,76 (2H, m), 1,68-1,58 (2H, m).

Exemplo 100

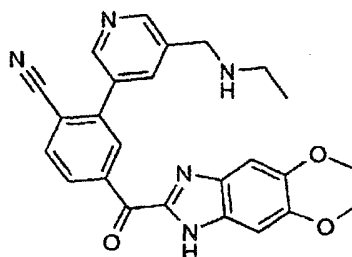
metil-piperidin-4-il-amide do ácido 2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico



A partir do éster terc-butílico do ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico, o composto do título foi preparado pela repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 99**. O produto foi purificado por LCMS preparativa. MS (ESI) m/z 491 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,50-9,36 (1H, m), 9,17-9,05 (1H, m), 8,91-8,58 (2H, m), 8,45-8,06 (3H, m), 7,96-7,24 (5H, m), 3,38-3,25 (3H, s), 3,07-2,75 (5H, m), 1,78-1,46 (4H, m).

Exemplo 101

4-(5,6-Dimetoxi-1 H-benzoimidazol-2-carbonil)-2-(5-etilaminometil-piridin-3-il)-benzonitrilo (sal metanossulfonato).

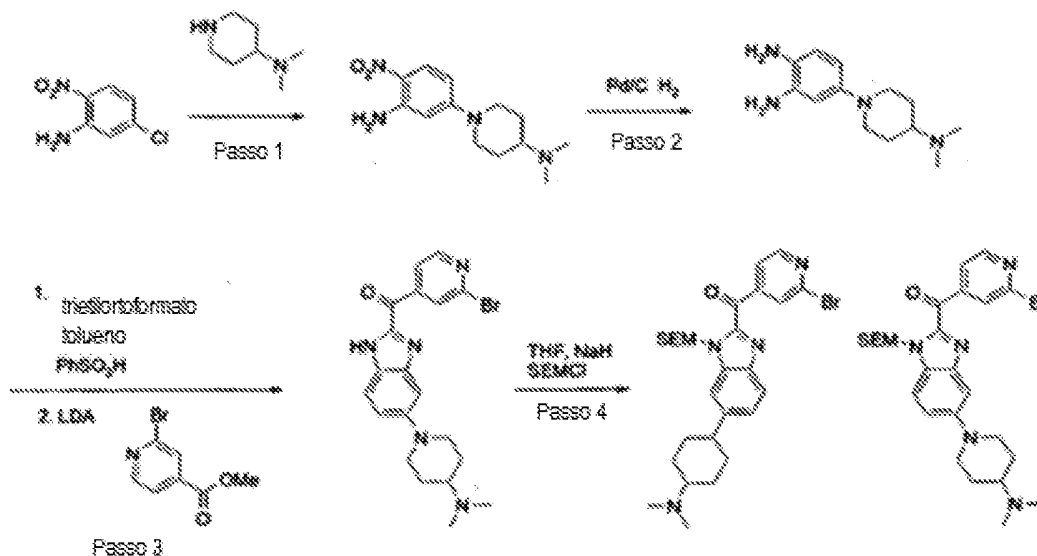


O **Exemplo 4** e o **Exemplo 41** foram usados como materiais de partida. O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Procedimento Geral J (metalação LDA)**, mas usando um processamento alternativo. HCl a 4 M em 1,4-dioxano (6 mL) foi adicionado à reação extinta à temperatura ambiente e a agitação continuou

durante 4 horas. O solvente orgânico foi evaporado *in vacuo* e a solução aquosa restante foi neutralizada com solução sat. aquosa de NaHCO_3 . Esta foi lavada uma vez com éter dietílico (10 mL) e extraída se com $\text{CHCl}_3/\text{}^i\text{PrOH} = 70:30$ (3 x 10 mL). A fase orgânica de CHCl_3 foi seca (Na_2SO_4) e evaporada até à secura. A trituração com MeOH deu o composto do título como uma base livre. Esta foi suspensa em diclorometano (4 mL) e ácido metanossulfónico (0,15 M em THF, foi adicionado à suspensão. Após 1 hora o solvente foi removido sob vácuo para dar o composto do título como o sal metanossulfonato (37 mg, 31 %). MS(ESI) m/z 442,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{me-d}_3\text{-OD}$): 9,01 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,70 (1H, s), 8,65 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,16 (1H, d), 7,20 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,00–3,93 (7H, m), 3,24 (2H, q), 2,71 (3H, s), 1,40 (3H, t).

Exemplo 102 (Método 1) (intermediário sintético)

(2-Bromo-piridin-4-il)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (como mistura com o regioisómero 6).



Passo 1: A 5-cloro-2-nitroanilina (16,9 mmol) em DMF (56 mL) foi adicionada 4-(dimetilamino)piperidina (18,5 mmol) e

K_2CO_3 (18,5 mmol). A reação foi agitada a 140 °C durante a noite após o que uma outra dose de mais 9,2 mmol de amina foi adicionada. A agitação a 140 °C foi continuada durante mais 5 horas. A mistura foi deixada a arrefecer e, em seguida, o precipitado foi recolhido por filtração. O precipitado foi lavado com EtOAc e depois os filtrados combinados foram evaporados até à secura. O resíduo foi suspenso em água e o precipitado resultante foi recolhido por filtração. O produto foi lavado com água e em seguida seco para se obter uma [1-(3-amino-4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-dimetilamina sob a forma de um sólido castanho/laranja (3,9 g).

Passo 2: A [1-(3-amino-4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-dimetilamina (3,8 g, 14,4 mmol) foi adicionado Pd/C (300 mg) em EtOH (205 mL). O frasco foi agitado sob atmosfera de H_2 durante 6 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado até à secura para dar 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzeno-1,2-diamina que foi utilizado diretamente no passo seguinte.

Passo 3: Uma mistura de 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzeno-1,2-diamina (3,5 g, 14,9 mmol), ortoformato de trietilo (10,0 mL, 59,7 mmol), ácido benzenossulfónico (83 mg, 0,52 mmol) em tolueno (30 mL) foi aquecida a refluxo, sob N_2 , durante a noite. Aproximadamente metade do volume de tolueno adicionado foi então removido por destilação. Foi re-adicionada a mesma quantidade de tolueno anidro. Novamente, esta quantidade de solvente foi removida por destilação. A mistura foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente.

À mistura foi, em seguida, adicionado DIPEA (3,1 mL, 1,2 mmol), THF (~20 mL) e éster metílico do ácido 2-bromo-isonicotínico (4,2 mmol, 19,4 mmol) sob N₂. A reação foi arrefecida até -78 °C e LDA (9,7 mL, 19,4 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada por mais 2 horas a -78 °C e extinta a esta temperatura com água. A reação foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. A reação foi concentrada *in vacuo*. A mistura aquosa foi em seguida acidificada com HCl aquoso (2M; cerca de 1/3 do volume), deixada durante 1 hora e, em seguida, basificada com solução sat. aquosa de NaHCO₃. O produto foi extraído com EtOAc (4x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. O produto foi filtrado e evaporado até à secura *in vacuo*. O resíduo foi agitado com Et₂O e o precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado Et₂O. O produto foi seco *in vacuo* para dar o produto (6 g).

Passo 4: (2-Bromo-piridin-4-il)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (11,9 g, 27,8 mmol) foi dissolvida em 200 mL de THF seco. Esta solução foi arrefecida a 0 °C e a dispersão de NaH 60% (1,34 g, 33,3 mmol) foi adicionada em porções. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e, em seguida, cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5,56 g, 33,3 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente enquanto se agitava durante a noite. 2M de HCl aquoso (300 mL) foram cuidadosamente adicionados e depois a mistura aquosa foi lavada com EtOAc (3 x 100 mL). A fase aquosa foi então neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado e em seguida extraída com CHCl₃/ⁱPrOH (3:1; 3 x 250 mL). As frações CHCl₃/ⁱ-PrOH combinadas foram secas (Na₂SO₄) e depois evaporadas até à secura. A purificação

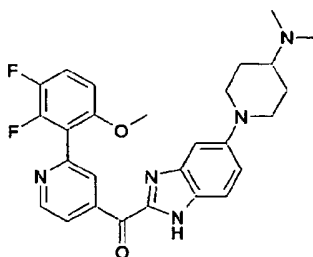
por cromatografia em SiO_2 (diclorometano/ NH_3 2,0 M em MeOH, 98:2 a 90:10) deu o composto do título na forma de um óleo vermelho escuro (11,2 g, rendimento de 72%; como uma mistura de dois regioisômeros). MS(ESI) m/z 558, 560,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLOS 103 a 124

Os exemplos 103 a 124 descrevem a preparação de compostos da fórmula (I).

Exemplo 103

[2-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

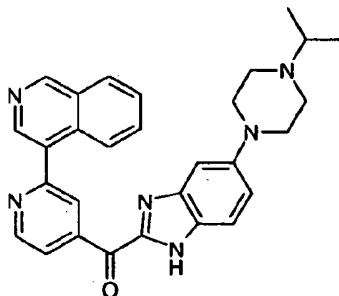


Exemplo 102, método 1 (0,9 g, 1,61 mmol) foi utilizado como material de partida. O composto do título (0,24 g, 24 %) foi preparado seguindo os procedimentos descritos no **Exemplo 32**, seguido pelo **Procedimento Geral F (SEM desproteção)**.

MS(ESI) m/z 492,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9,02 (1H, d), 8,57-8,52 (1H, m), 8,50 (1H, d), 7,80 (0,8 H, d), 7,52-7,46 (0,2 H, m), 7,39 (0,2 H, s), 7,21 (1 H, q), 7,16 (0,8 H, dd), 6,91 (1H, d), 6,77-6,70 (1H, m), 3,86 (2H, d), 3,80 (3H, s), 2,93-2,76 (2H, m), 2,43 (7H, d), 2,05 (2H, d), 1,83-1,73 (2H, m).

Exemplo 104

[5-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.



Exemplo 91 (83 mg, 0,19 mmol) foi adicionado a um frasco com tampa de rosca e dissolveu-se em 1,2-dicloroetano/MeOH (1:1, 2 mL). Acetona (40 μ L, 0,54 mmol) e ácido acético glacial (20 μ L, 0,38 mmol) foram adicionados ao frasco, seguido por NaBH (OAc)₃ (61 mg, 0,29 mmol). A reação foi aquecida a 37 °C durante 4 horas e depois extinguiu-se com 1 M de NaOH aquoso (4 mL). A mistura foi diluída com água e, em seguida, extraída com CHCl₃/ⁱPrOH (3:1, 3 x 5 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e depois evaporou-se até à secura. A purificação por cromatografia em SiO₂ (diclorometano/NH₃ 2,0 M em MeOH, 2% a 8%) para dar o composto do título como um sólido vermelho (18 mg, 20%). MS(ESI) m/z 477,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, me-d₃-OD): 9,38 (1H, s), 9,04 (1H, d), 8,69 (2H, d), 8,43-8,35 (1H, m), 8,26 (2H, d), 7,94-7,85 (1H, m), 7,85-7,75 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,07 (1 H, s), 3,31-3,28 (4H, m), 2,84-2,75 (5H, m), 1,16 (6H, d).

Procedimento geral L (Suzuki)

Brometo de heteroarilo (1 mol. eq.), ácido de arilo ou heteroarilborónico (ou éster pinacol do ácido borónico) (2,0 mol. eq.), Pd(PPh₃)₄ (0,1 mol. eq.) e K₃PO₄ sólido (3 mol. eq.) foram adicionados a um tubo de reação de micro-ondas equipado com uma barra de agitação. Um solvente de mistura de DME: tolueno: MeOH (4:4:1, para preparar uma

solução 0,1 M) foi adicionado mais tarde. O tubo de micro-ondas foi selado e desgaseificado. Aqueceu-se num reator de micro-ondas a 100 °C ou mais durante 10 minutos mais sobre diferentes substratos. A mistura foi então diluída com $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$, filtrada e a camada aquosa foi extraída três vezes com CHCl_3 (ou $\text{CHCl}_3/{}^i\text{PrOH}$, 2:1). Os extratos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados, e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por cromatografia em SiO_2 (elução com sistema de $\text{EtOAc}/\text{Heptano}$).

Procedimento Geral M (Suzuki)

Brometo de arilo ou heteroarilo (1 mol. Eq.), ácido de arilo ou heteroarilborónico (ou éster pinacol borónico) (2,0 mol. Eq.) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 mol. eq.) Foram adicionados a um tubo de reação de micro-ondas equipado com uma barra de agitação. Adicionou-se um solvente de mistura $\text{DME}:\text{tolueno}:\text{EtOH} = 4:4:1$ (para fazer uma solução 0,1 M) e K_3PO_4 aquoso (2M, 4 eq.). O tubo de micro-ondas foi selado e desgaseificado. Aqueceu-se num reator de micro-ondas a 120°C ou mais durante pelo menos 40 minutos dependendo do substrato usado. A mistura foi então diluída com $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$, filtrada e a camada aquosa foi extraída três vezes com CHCl_3 (ou $\text{CHCl}_3/{}^i\text{PrOH}$, 2:1). Os extratos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados, e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por HPLC preparativa ou cromatografia SiO_2 (eluindo com sistemas diclorometano/ MeOH/NH_3) para dar o produto.

Procedimento geral N (desproteção BOC)

Ao substrato protegido por BOC foi adicionado $\text{TFA}:\text{diclorometano}$ (1:1, 0,1 M). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, até estar completa e, em seguida, evaporou-se até à secura para produzir a amina

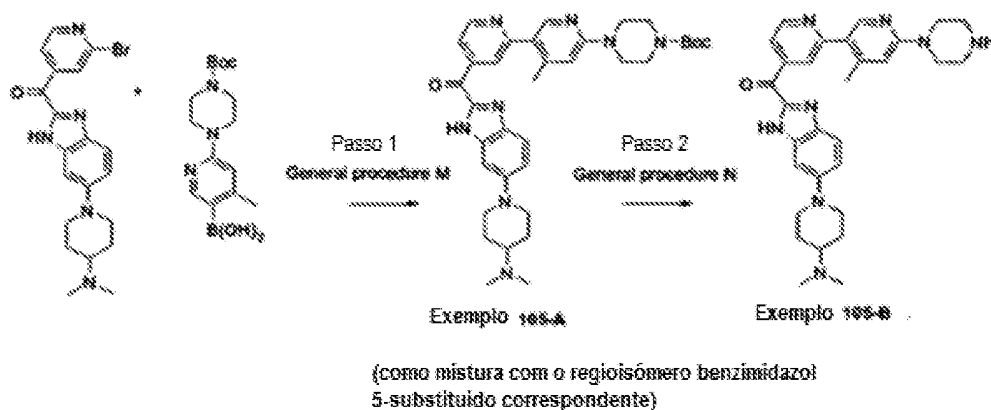
em bruto. A purificação por HPLC preparativa então deu o produto. Este método também foi utilizado para SEM desproteção em certos casos.

Exemplo 105-A

Éster de terc-butílico do ácido 4-{4-[6-(4-Dimetilametilamino-piperidin-1-il)-1H-benzimidazole-2-carbonil]-4'-metil[2,3']bipiridinil-6'-il}piperazin-1-carboxílico e

Exemplo 105-B

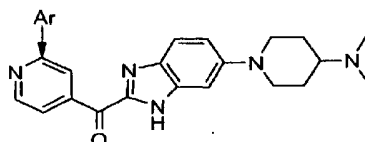
[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4'-metil-3'-piperazin-1-il-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona



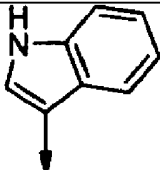
O produto do **Exemplo 102** (**Método 1, Passo 3**) (0,23 mmol) foi utilizado como material de partida. O Passo 1 foi realizado de acordo com o **Procedimento Geral M (Suzuki)**, dando o **Exemplo 105-A**. O Passo 2 foi realizado pelo seguinte **Procedimento Geral N (desproteção BOC)**, para se obter o **Exemplo 105-B** (61 mg, 50%). MS(ESI) m/z 525,3107 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,90 (1H, d), 8,43 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,14 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,19 (1H, d), 6,78 (1 H, s), 3,80-3,74 (2H, m), 3,50-3,45 (4H, m), 2,80-2,75 (4H, m), 2,74-2,65 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,20 (6H, s), 1,90-1,85 (2H, m), 1,55-1,50 (2H, m).

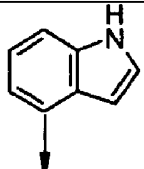
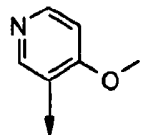
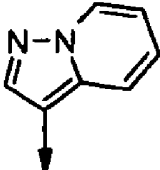
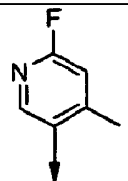
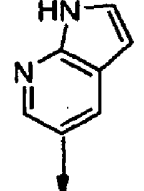
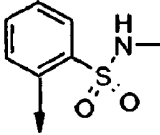
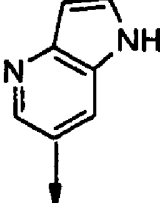
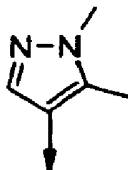
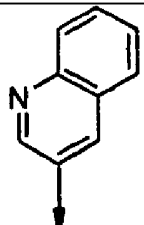
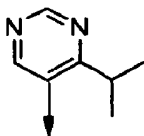
Os seguintes compostos foram preparados de um modo análogo ao do **Exemplo 105-A** a partir do ácido borónico adequado (ou éster pinacol).

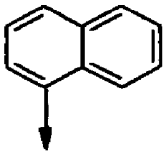
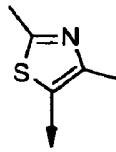
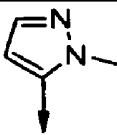
Estrutura



Exemplo	Ar	Rendi- mento	¹ H NMR / comentários adicionais	HRMS m/z
106		38 mg, 35%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13,28 (1H, bs), 11,65 (1H, s), 8,87 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,74-7,80 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,15-7,03 (2H, m), 6,93 (1H, s), 3,77-3,85 (2H, m), 2,86-2,76 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,32-2,27 (1H, m), 2,25 (6H, s), 1,96-1,88 (2H, m), 1,63-1,51 (2H, m).	479,2545 (M+H) ⁺
107		39mg, 40%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13,21 (1H, s), 12,87 (1H, d), 8,80 (1H, d), 8,48 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,19 (1H, d), 6,87 (1H, s), 3,75-3,70 (2H, m), 2,76-2,70 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,21 (6H, s), 1,90-1,86 (2H, m), 1,53-1,51 (2H, m).	430,2350 (M+H) ⁺
108		60mg, 60%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13,32 (1H, s), 8,99 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,30 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,86 (1H, s), 3,75-3,70 (2H, m), 2,80-2,75 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,21 (6H, s), 1,90-1,85 (2H, m), 1,55-1,50 (2H, m).	441,2403 (M+H) ⁺

109		35mg, 25%	Começando com ácido 1-(fenilsulfonil)-3-indoleborônico, Desproteção final: MeOH/K ₂ CO ₃ /80 °C durante 40 minutos	465,2400 (M+H) ⁺
-----	---	--------------	--	--------------------------------

Exemplo	Ar	HRMS m/z		Exemplo	Ar	HRMS m/z
				117		427,2243 (M+H) ⁺
110		465,2401 (M+H) ⁺		118		457,2346 (M+H) ⁺
111		466,2357 (M+H) ⁺		119		459,2308 (M+H) ⁺
112		466,2354 (M+H) ⁺		120		519,2175 (M+H) ⁺
113		466,2354 (M+H) ⁺		121		444,2513 (M+H) ⁺
114		477,2391 (M+H) ⁺		122		470,2680 (M+H) ⁺

115		476,2444 (M+H) ⁺		123		461,2106 (M+H) ⁺
116		427,2267 (M+H) ⁺		124		430,2348 (M+H) ⁺

Exemplo 106: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 107: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 108: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona.

Exemplo 109: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 110: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1H-indol-4-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 111: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona (sal metanossulfonato)

Exemplo 112: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 113: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 114: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-quinolin-3-il-piridin-4-il)-metanona.

Exemplo 115: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-naftalen-1-il-piridin-4-il)-metanona.

Exemplo 116: [2,4']Bipiridinil-4-il-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona.

Exemplo 117: [2,3']Bipiridinil-4-il-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona.

Exemplo 118: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4'-metoxi-[2,3]bipiridinil-4-il)-metanona.

Exemplo 119: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(6'-fluoro-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona.

Exemplo 120: 2-{4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-piridin-2-il}-N-metil-benzenesulfonamide.

Exemplo 121: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona.

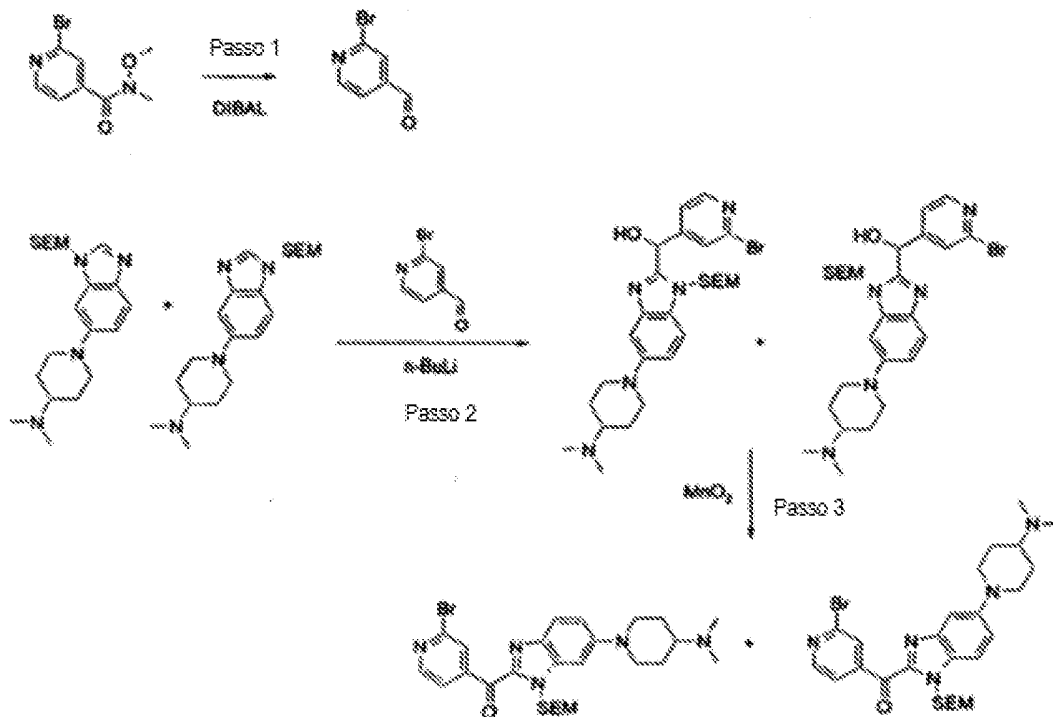
Exemplo 122: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 123: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 124: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-metanona.

Exemplo 102 (Método 2) (intermediário sintético)

(2-Bromo-piridin-4-il)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (como mistura com o regioisómero 6).



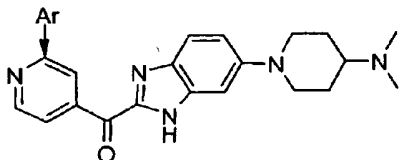
Começando com o **Exemplo 25**, o Passo 1 foi realizado seguindo os procedimentos para o **Exemplo 42**. O Passo 2 e Passo 3 foram realizados seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 48**.

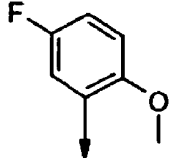
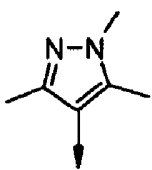
EXEMPLOS 125 A 140

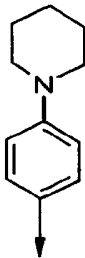
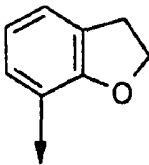
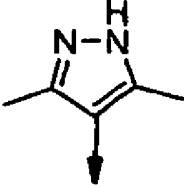
Os Exemplos 125 a 140 descrevem a preparação de compostos da fórmula (I).

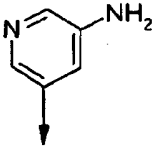
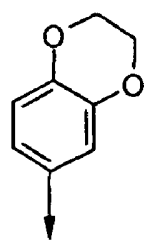
Começando a partir do **Exemplo 102** (método 2), os seguintes foram preparados de acordo com o **procedimento Geral C (Suzuki)** por acoplamento com o ácido ou éster borónico

apropriado. A desproteção usando os **Procedimentos Gerais D, E ou F** seguidos de purificação deram os produtos finais.



Exemplo	Ar	Comentários adicionais	NMR	LC/MS
125		Desproteção: Procedimento Geral D.	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9,48–9,29 (2,0H, m), 8,86–8,80 (0,2H, m), 8,77 (0,8H, dd), 8,22 (0,8H, d), 8,10 (1,0H, dd), 7,91 (0,2H, d), 7,80 (0,2H, s), 7,63–7,47 (2,0H, m), 7,41 (1,0H, dd), 7,33 (0,8H, d), 4,34 (3,0H, s), 4,28 (1,6H, brd), 4,18 (0,4H, br d), 3,35–3,20 (2,0H, m), 3,01–2,77 (7,0H, m), 2,54–2,43 (2,0H, m), 2,26–2,12 (2,0H, m), Mistura de rotâmeros.	474 [M+H] ⁺
126		Desproteção: Procedimento Geral E. Produto isolado como o sal de HCl.	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,91 (0,2H, dd), 8,78 (0,8H, d), 8,53 (0,2H, s), 8,12 (0,2H, dd), 7,88 (0,8H, br s), 7,84–7,77 (0,8H, m), 7,75 (0,2H, d), 7,60 (0,8H, d), 7,39 (1,0H, br d), 7,15 (1,0H, br s), 3,92–3,79 (2,0H, m), 3,77 (0,6H, s), 3,75 (2,4H, s), 3,73–3,65 (0,5H, m), 3,54–3,44 (0,5H, m), 3,42–3,27 (1,0H, m), 2,92–2,80 (1,0H, m), 2,76 (1,4H, d), 2,72 (4,6H, d), 2,39 (2,3H, s), 2,37 (0,7H, s), 2,29 (0,5H, s), 2,28 (2,5H, s), 2,24–2,13 (2,0H, m), 2,04–1,77 (2,0H, m), Mistura de rotâmeros.	458 [M+H] ⁺

127		Desproteção: Procedimento Geral E. Purificação: LCMS prep. Dando o produto como osal de TFA.	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,94–8,86 (0,6H, m), 8,72 (0,2H, d), 8,69 (0,5H, d), 8,45 (0,5H, s), 8,37 (0,2H, s), 8,34 (0,3H, dd), 8,28–8,18 (0,7H, m), 8,13 (0,4H, d), 8,09 (0,9H, d), 7,84 (0,5H, dd), 7,77–7,70 (0,5H, m), 7,68–7,59 (1,4H, m), 7,55 (0,4H, d), 7,50 (0,9H, d), 7,38 (0,7H, dd), 7,31 (0,3H, dd), 7,23–7,14 (1,0H, m), 4,04–3,89 (2,0H, m), 3,72–3,55 (4,0H, m), 3,48–3,36 (1,0H, m), 3,02–2,84 (8,0H, m), 2,30–2,16 (2,0H, m), 2,03–1,75 (8,0H, m), Mistura de rotâmeros.	509 [M+H] ⁺
128		Desproteção: Procedimento Geral E. Produto isolado como o sal de HCl.	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,94–8,87 (1,0H, m), 8,85 (0,8H, d), 8,80 (0,2H, d), 8,27 (0,8H, dd), 8,21 (0,2H, dd), 7,77–7,68 (2,0H, m), 7,59 (1,0H, d), 7,55–7,43 (1,0H, m), 7,40 (0,2H, s), 7,36 (0,8H, s), 7,18 (1,0H, t), 4,90–4,81 (2,0H, m), 3,98 (2,0H, br d), 3,55–3,47 (1,0H, m), 3,40 (2,0H, t), 3,14–3,01 (2,0H, m), 2,94 (6,0H, s), 2,28 (2,0H, br d), 2,06–1,92 (2,0H, m), Mistura de rotâmeros	468 [M+H] ⁺
129		Desproteção: Procedimento Geral E. Produto isolado como o sal de formato.	^1H NMR (400 MHz, D_2O): 8,45 (1H, d), 8,40 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,26 (1H, d), 6,91 (1H, d), 6,80 (1H, s), 3,57 (2H, br d), 3,24 (1H, br t), 2,83 (6H, s), 2,56 (2H, br t), 2,15 (6H, s), 2,10 (2H, br d), 1,77–1,60 (2H, m).	444 [M+H] ⁺

130		Desproteção: Procedimento Geral E. Produto isolado como o sal de HCl.	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O/DMSO-d ₆): 8,92 (1H, d), 8,50 (2H, s), 8,47 (1H, s), 8,23-8,10 (2H, m), 7,84-7,70 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,24 (1H, s), 3,91 (2H, br d), 3,28-3,12 (1H, m), 2,88 (2H, br t), 2,78 (6H, s), 2,21 (2H, br d), 1,89-1,74 (2H, m).	442 [M+H] ⁺
131		Desproteção: Procedimento Geral F.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8,90 (1H, t), 8,75-8,70 (1H, m), 8,38-8,33 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,48 (0,2H, s), 7,42 (0,2H, s), 7,17 (0,8H, dd), 7,01 (1H, d), 6,91 (0,8H, d), 4,34 (4H, s), 3,84 (2H, d), 2,92-2,75 (2H, m), 2,40 (7H, d), 2,03 (2H, d), 1,80-1,67 (2H, m).	484,2 [M+H] ⁺

Exemplo 125: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona

Exemplo 126: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

Exemplo 127: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-4-il]-metanona (sal trifluoroacetato).

Exemplo 128: [2-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-il)-piridin-4-il]-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal cloridrato).

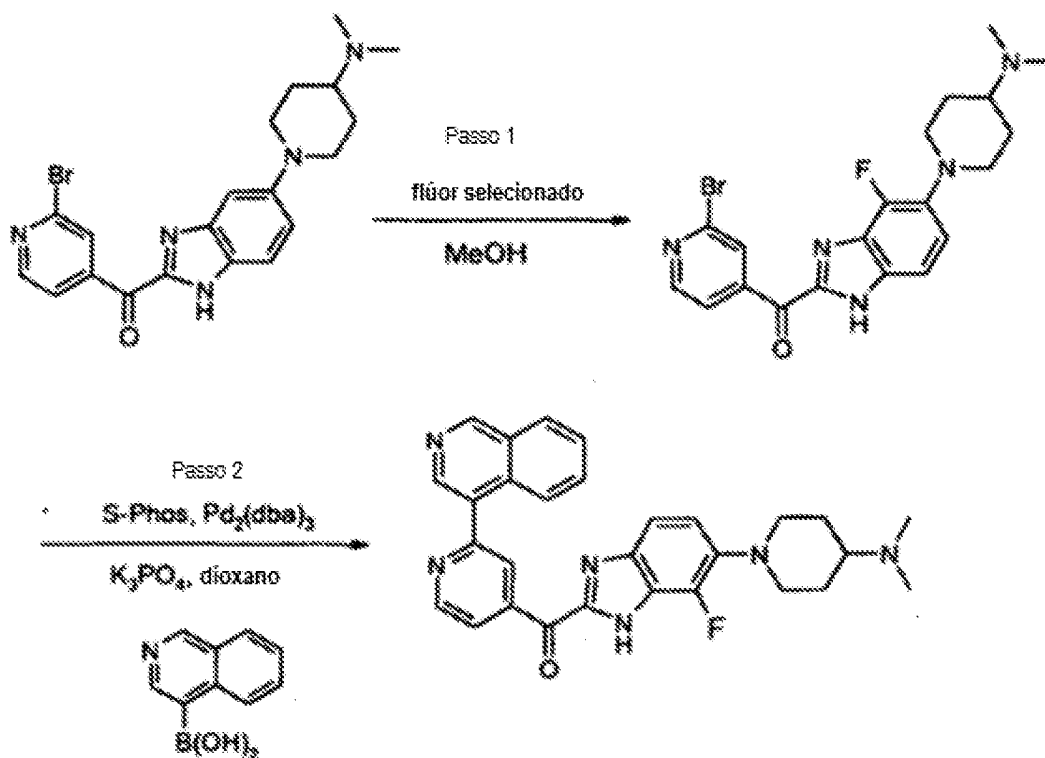
Exemplo 129: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona (sal formato).

Exemplo 130: (5'-Amino-[2,3]bipiridinil-4-il)-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal formato).

Exemplo 131: [2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piridin-4-il]-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

Exemplo 132

[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-7-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal trifluoroacetato).



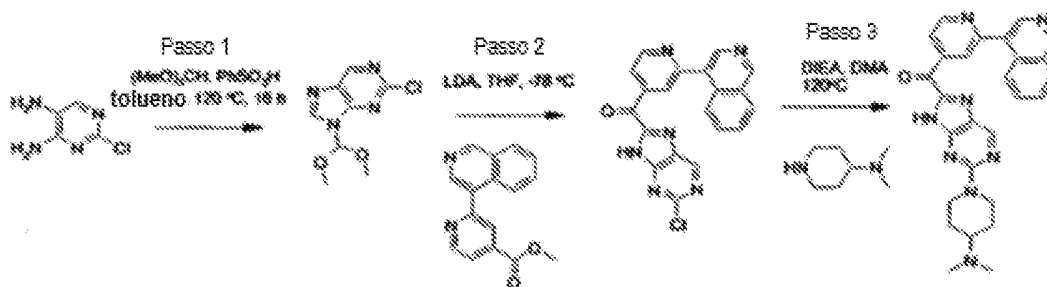
Passo 1: O **Exemplo 102 (método 2)** (0,5 g, 1,17 mmol) foi dissolvido em MeOH (10 mL) num frasco de tampa de rosca, e a mistura foi arrefecida a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]otano (SeletfluorTM) (0,62 g, 1,75 mmol) foi adicionado ao recipiente que foi depois selado e aquecido a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente

Seletfluor™ adicional (0,414 g, 1,17 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida novamente a 40 °C durante 3 horas. A mistura foi filtrada e, em seguida, o filtrado foi submetido a partição entre 10% de NaHCO₃ aquoso e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada até à secura. A purificação por cromatografia em SiO₂ (diclorometano/2,0M NH₃ em MeOH; 3% a 5%) deu (2-bromopiridin-4-il)-[5-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-4-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (81 mg, 15%). MS(ESI) *m/z* 447,7 (M+H)⁺.

Passo 2: Foi realizado de acordo com o **Procedimento Geral C (Suzuki)**. O produto foi purificado por LCMS prep. para dar o composto do título como o sal trifluoroacetato. MS(ESI) *m/z* 495,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, me-d₃-OD): 9,66 (1H, s), 9,12 (1H, d), 8,82 (2H, d), 8,54-8,44 (3H, m), 8,14 (1 H, t), 7,99 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,36-7,26 (1H, m), 3,62 (2H, d), 3,41-3,35 (1H, m), 3,03-2,95 (8H, m), 2,23 (2H, d), 2,06-1,91 (2H, m).

Exemplo 133

[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-9H-purin-8-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona



Passo 1: Uma suspensão de tolueno de 2-cloro-pirimidina 4,5-diamina (289 mg, 2,0 mmol), trimetilortoformato (1,9 g, 18 mmol) e ácido benzenossulfônico (14 mg, 0,08 mmol) foi aquecida a refluxo durante a noite. A reação foi arrefecida

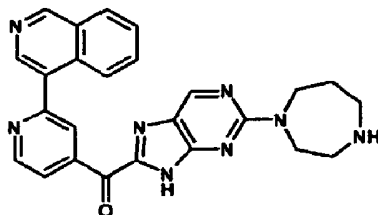
e diisopropiletilamina (28, μL , 0,08 mmol) foi adicionada. A mistura foi evaporada até à secura e a 2-cloro-9-dimetoximetil-9H-purina foi utilizada sem purificação adicional.

Passo 2: Utilizando o produto do Passo 1 e o éster metílico do ácido 2-isoquinolin-4-il-isonicotínico (**Exemplo 23**) (528 mg, 2,0 mmol), o passo 2, foi realizado utilizando um **Procedimento Geral J (LDA metalação)** seguido pelo **método de processamento D**. Um precipitado formou-se durante o processamento que foi recolhido por filtração e lavado com EtOAc para dar (2-cloro-9H-purin-8-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona como um sólido castanho. Este foi usado sem purificação adicional.

Passo 3: A uma solução de 0,5 mL de DMA de (2-cloro-9H-purin-8-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona em bruto (60 mg, 0,155 mmol) foi adicionada dimetil-piperidin-4-il-amina (199 mg, 1,55 mmol) e DIEA (270 μL , 1,55 mmol). A mistura foi aquecida a 120 °C durante 1 hora. A mistura foi, em seguida, arrefecida e evaporada até à secura. A purificação por LCMS preparativa proporcionou o composto do título. HRMS m/z 479,2329 ($M+H$)⁺.

Exemplo 134

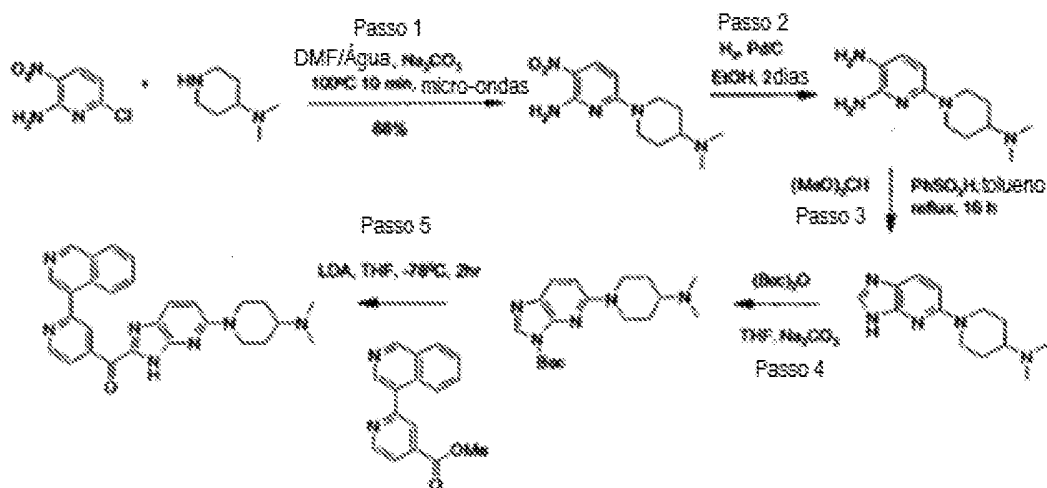
(2-[1,4]-diazepan-1-il-9H-purin-8-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona



O composto foi preparado através da repetição dos procedimentos descritos para o **Exemplo 133**. Éster terc-butílico do ácido [1,4]-diazepan-1-carboxílico foi usado em vez de dimetil-piperidin-4-il-amina. A desproteção [**Procedimento Geral N (desproteção Boc)**] e purificação final por LCMS preparativa proporcionou o composto do título. HRMS m/z 451,1993 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,36 (1H, s), 9,00 (1H, dd), 8,59 (1 H, m), 8,34-8,27 (2H, m), 8,19 (1 H, d), 8,11 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,67-7,79 (2H, m), 3,60 (4H, m), 2,63 (2H, m), 2,47 (2H, m), 1,51 (2H, m).

Exemplo 135

[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona



Passo 1: Uma solução de 6-cloro-3-nitro-piridina-2-il-amina (7 g, 40,6 mmol), dimetilpiperidina-4-il-amina (5,7 g, 44,5 mmol), K_2CO_3 (6,39 g, 60,9 mmol) e DMF/água (4:1, 100 mL) foi aquecida a 100 °C durante 10 minutos num reator de micro-ondas. Após arrefecimento, foi adicionada água e o precipitado resultante foi recolhido por filtração e seco para dar 6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-piridin-

2-il-amina (9,48 g, 88%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,48 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,42 (m, 1 H), 3,01 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H). HRMS m/z 266,1628 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Passo 2: Uma mistura de 6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-piridin-2-il-amina (4 g, 15,1 mmol), 5% Pd/C (0,8 g), e EtOH (200 mL) foi agitada sob H_2 durante 2 dias. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado para se obter 6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-piridin-2,4-il-diamina (~ 4 g, ~100%) como um sólido verde-escuro. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,51 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,65 (m, 2H), 2,90 (br, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,25 (br, 2H), 6,00 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H). MS(ESI) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

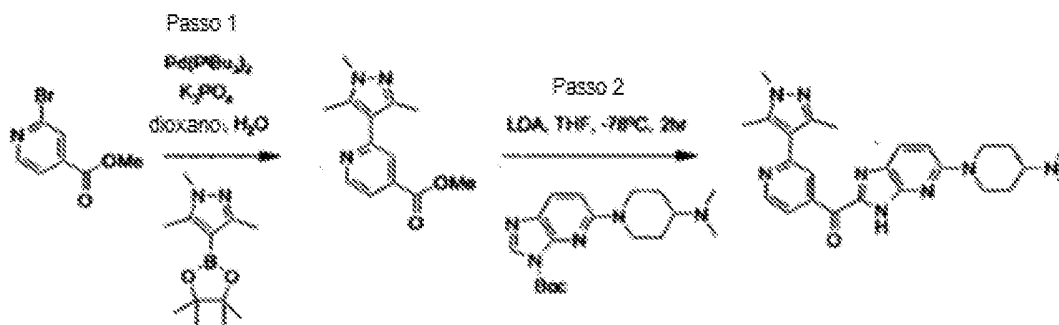
Passo 3: Uma solução de 6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-piridin-2,4-di-il-diamina (4 g, 17,5 mmol), trimetilortoformato (12,6 g, 119,1 mmol), ácido benzenossulfônico (0,110 g, 0,1 mmol) e metanol (100 mL) foi aquecida a refluxo durante a noite. A mistura arrefecida foi então acidificada a pH 3 com HCl 2N e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi basificada com NaHCO_3 e concentrada para dar [1-(3H-imidazo[4,5-b] piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina em bruto (-4,0 g, ~ 100%) como um sólido verde-escuro. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,61 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H). MS(ESI) m/z 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Passo 4: Uma solução de [1-(3H-imidazo[4,5-b] piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetilamina (4 g, 16,3 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (4,3 g, 19,6 mmol), NaHCO₃ (5,1 g, 48,9 mmol) e tetrahidrofurano/água (2:1, 80 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada in vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH, 5%-10%) para se obter o éster terc-butílico do ácido 5-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-imidazo[4,5-b] piridina-3-carboxílico (4,2 g, 75%) como um sólido verde-escuro. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,54 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,93 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 9,03 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H). MS(ESI) m/z 346 (M+H)⁺.

Passo 5: Utilizando o produto do Passo 4 (100 mg, 0,29 mmol) e éster metílico do ácido 2-isoquinolin-4-ilisonicotínico (**Exemplo 23**) (77mg, 0,29 mmol) como materiais de partida, o Passo 5 foi realizado utilizando o **Procedimento Geral J (metalação LDA)**, seguido pelo **método de processamento D**, para se obter o composto do título (22 mg, 16%) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,38 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,38 (m, 1 H), 2,88 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,79 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,26 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1H), 8,59 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 9,27, (s, 1H). HR-MS m/z 478,2378 (M+H)⁺.

Exemplo 136

[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona



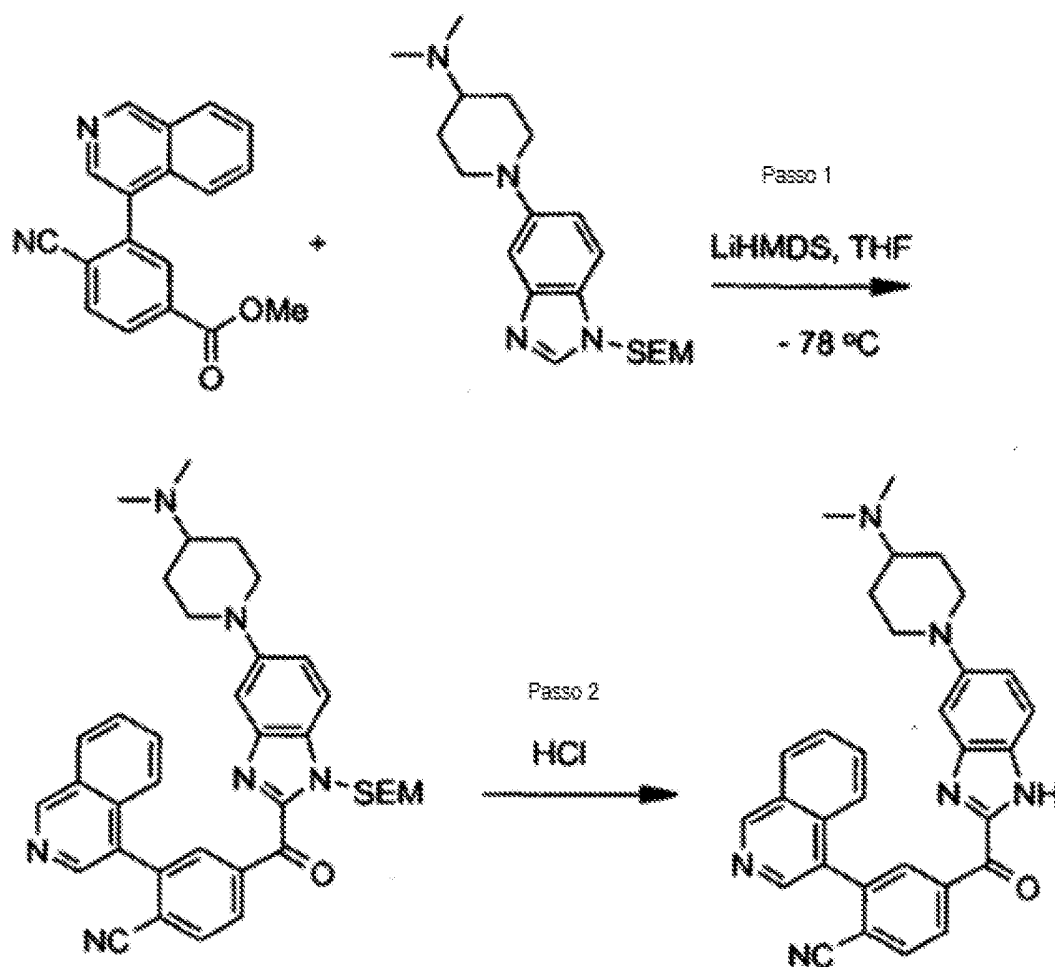
Passo 1: A um tubo reator de micro-ondas foi adicionado éster metílico de ácido 2-bromo-isonicotínico (150 mg, 0,69 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (197 mg, 0,83 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (14 mg, 0,028 mmol) e 1,4-dioxano (2 mL). A mistura foi desgaseificada e, em seguida, K_3PO_4 aquoso a 2M (0,46 mL, 1,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida num reator de micro-ondas a 80 °C durante 1 hora. A mistura arrefecida foi particionada entre CHCl_3 e água. A camada orgânica foi isolada e o produto foi purificado por cromatografia em SiO_2 (0-15% de MeOH em EtOAc) para dar o éster metílico do ácido 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il-isonicotínico (68 mg, 21%) como uma goma amarela. MS(ESI) m/z 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Passo 2: Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxílico (Passo 1) (50 mg, 0,145 mmol), éster metílico do ácido 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il-isonicotínico (35 mg, 0,145 mmol), e tetra-hidrofurano (3 mL) foi arrefecido até -78 °C e feito reagir em conformidade com o **Procedimento Geral J (metalação LDA)**, seguido pelo **método de processamento D**. Assim, a diisopropilamida de lítio (2N, 0,15 mL, 0,30 mmol) foi adicionada lentamente à mistura que foi agitada a -78 °C durante 2 horas e em seguida extinta

com água. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por meio de HPLC para dar [5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona (3 mg, 4,5%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,57 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,49 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 5,02$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H). MS(ESI) m/z 459 [M+1].

Exemplo 137

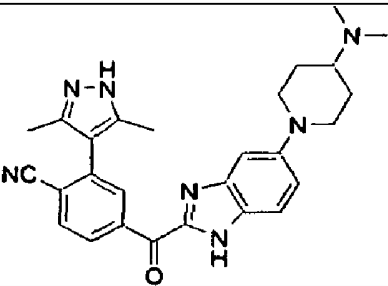
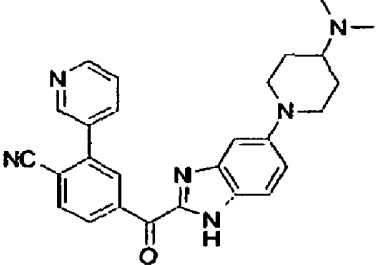
4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo



Passo 1: O **Exemplo 11** (2 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado a 6 mol. eq. de LiHMDS em THF (4,1 mL de 1 M de LiHMDS + 10 mL de THF) arrefecido a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. O Arrefecimento foi removido e a agitação foi continuada durante 5 minutos até a mistura se tornar de cor escura. A mistura foi arrefecida novamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos antes da adição de éster metílico do ácido 4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoico (**Exemplo 45**, 1 mol. eq) dissolvido em 5 mL de THF. A mistura foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 30 minutos. A mistura foi diluída com solução aq. sat. de NH_4Cl e extraída com diclorometano (3x). A fração orgânica foi seca ($\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$) e concentrada. A purificação por cromatografia em SiO_2 (0-25% de MeOH em diclorometano) deu origem ao produto.

Passo 2: Desproteção utilizando o **Procedimento Geral D (desproteção SEM)** deu o composto do título (12mg, 18%). MS(ESI) m/z 501,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,51 (1H, s), 8,76 (1H, dd), 8,66 (2H, d), 8,33 (2H, dd), 7,90-7,86 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,90 (1 H, s), 3,75-3,70 (2H, m), 2,75-2,72 (2H, m), 2,51 (6H, s), 1,90-1,84 (2H, m), 1,55-1,50 (2H, m).

Os exemplos seguintes foram preparados de acordo com os procedimentos seguintes descritos para o **Exemplo 137**, usando os brometos de heteroarilo apropriados.

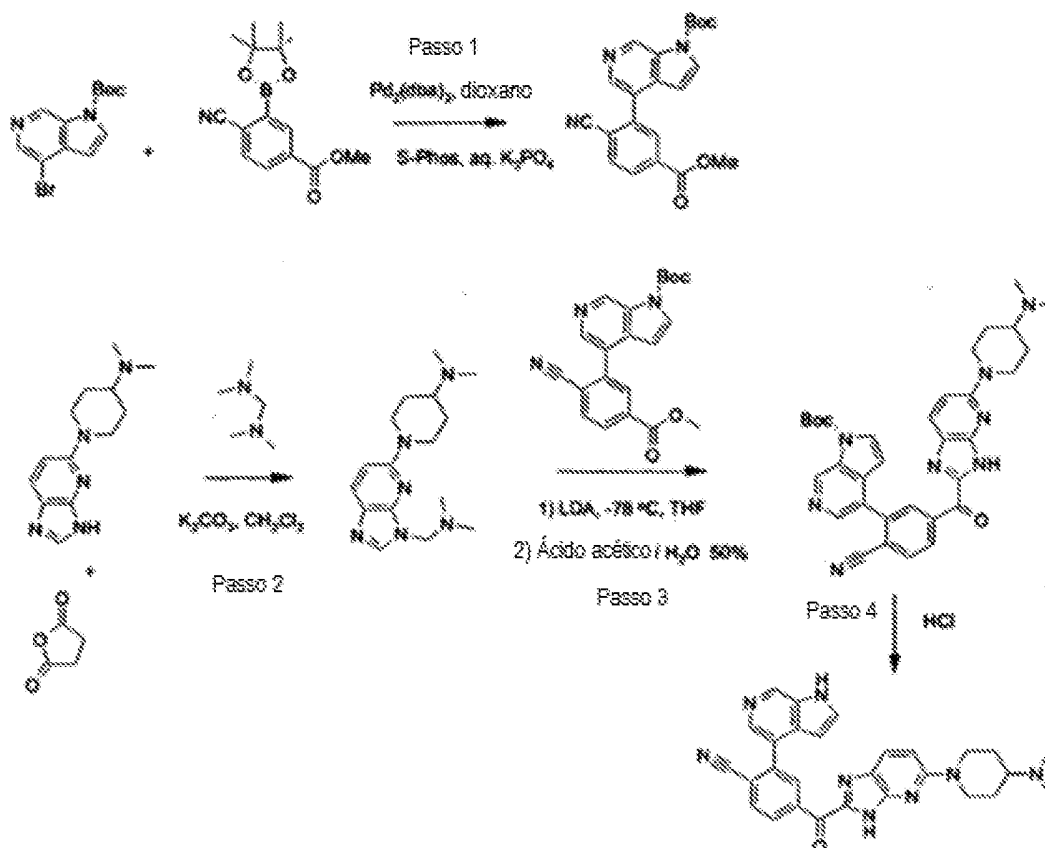
Exemplo	Estrutura	Comentários adicionais	MS (ESI) m/z
138		A partir do Exemplo 46 . Rendimento = 2 mg, 2%	468,3 (M+H) ⁺
139		A partir do Exemplo 47 . Rendimento = 7 mg, 6%	451,3 (M+H) ⁺

Exemplo 138: 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

Exemplo 139: 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-2-piridin-3-il-benzonitrilo

Exemplo 140

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo



Passo 1: Utilizando o éster terc-butílico do ácido 4-bromo-pirrólo[2,3-c]-piridina-1-carboxílico (sintetizado com base no documento US 2005/0090529 A1, p82) (1 mol. eq.) e o éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,0 mol eq.) como materiais de partida, a reação foi realizada usando o **Procedimento Geral G (Suzuki)** para se obter o éster terc-butílico do ácido 4-(2-ciano-5-metoxicarbonil-fenil)-pirrólo[2,3-c]piridina-1-carboxílico. MS(ESI) m/z 378,4 (M+H)⁺.

Passo 2: Usando [1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina [**Exemplo 135 (passo 3)**], a reação foi realizada seguindo os procedimentos descritos no

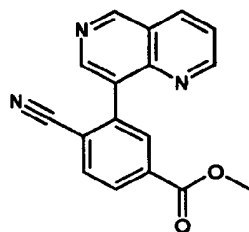
Exemplo 1 para se obter [1-(3-dimetilaminometil-3H-imidazo[4,5-b] piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina.

Passo 3: A uma solução de imidazol protegido por dimetilaminometilo (2 mol eq,) em THF (0,5 M), arrefecida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi lentamente adicionado 2M LDA (3,5 mol eq). Após 5 min, a mistura de reação foi tratada com uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(2-ciano-5-metoxycarbonilfenil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico (Passo 1) (1 mol eq,) em THF (1 vol.) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 5 min, a mistura de reação foi extinta com 50% de ácido acético em água (0,25 vol.) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e concentrada para remover a maior parte de THF. O resíduo foi diluído com EtOAc (200 mL) e basificado com hidróxido de amónio aquoso até $\text{pH} > 8$. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por HPLC preparativa ou cromatografia em SiO_2 (eluindo com sistemas dichloromethane/MeOH/ NH_3).

Passo 4: Desproteção utilizando o **Procedimento Geral N (desproteção BOC)** para dar o composto do título (33%). HRMS m/z 491,2305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,5 (1H, bs), 11,98 (1H, s), 8,90 (1 H, s), 8,74 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,32 (1 H, s), 8,23 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,78 (1 H, m), 7,02 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,43 (2H, d), 2,90-2,99 (2H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,18 (6H, s), 1,84 (2H, d), 1,41-1,31 (2H, m).

Exemplo 141 (intermediário sintético)

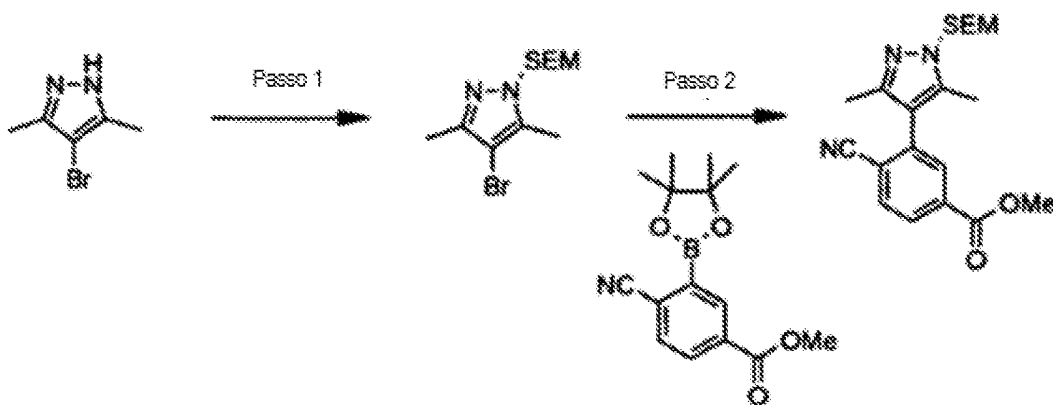
Éster metílico do ácido 4-ciano-3-[1,6]naftiridin-8-il-benzoico



Utilizando 8-bromo-[1,6] naftiridina (1 mol. eq.) e éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,0 mol. eq.) como materiais de partida, o produto foi preparado utilizando o **Procedimento Geral L (Suzuki)** para se obter o composto do título. MS (ESI) m/z 290,1 ($M+H$)⁺.

Exemplo 142 (intermediário sintético)

Éster metílico do ácido 4-Ciano-3-[3,5-dimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-benzoico

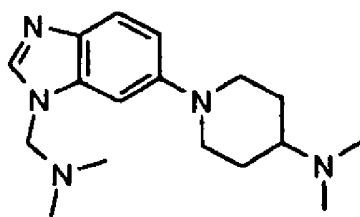


Passo 1: A uma suspensão em agitação de 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazole (3,5 g, 20 mmol) e Cs_2CO_3 (13 g, 40 mmol) em 40 mL, DMA foi adicionado (2-clorometoxietil)-trimetil-silano (5,3 mL, 30 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora e foi diluída

com 100 mL de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por cromatografia em SiO_2 (eluição com sistema de EtOAc/heptano) para dar 4-bromo-3,5-dimetil-1-(2-trimetilsilaniletóximetilil)-1H-pirazole 6,1 g (100%). MS(ESI) m/z 307,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. O Passo 2 foi realizado utilizando o **Procedimento Geral G** (Suzuki) para se obter o produto. MS(ESI) m/z 386,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 143 (intermediário sintético)

[1-3-dimetilaminometil-3H-benzoimidazol-5-il)-piperidin-4-il]-dimetilamina



A partir de 5-cloro-2-nitro-fenilamina, o produto foi preparado seguindo os procedimentos descritos no **Exemplo 135 (Passos 1-3)** e no **Exemplo 1**.

EXEMPLOS 144 a 171

Os exemplos 144 a 171 descrevem a preparação de compostos da fórmula (I).

Os exemplos na tabela abaixo (Exemplos 144 a 147) foram preparados seguindo os procedimentos descritos para o **Exemplo 140**. A desproteção utilizando o **Procedimento Geral N** foi utilizada conforme fosse apropriado.

Exemplo	Estrutura	Comentários adicionais	HRMS m/z
144		A partir do Exemplo 140 (Passo 1) e Exemplo 143	490,2353 (M+H) ⁺
145		A partir do Exemplo 141 e Exemplo 143	502,2370 (M+H) ⁺
146		A partir do Exemplo 141 e Exemplo 140 (Passo 2)	503,2303 (M+H) ⁺
147		A partir do Exemplo 142 e Exemplo 140 (Passo 2) Desproteção: Procedimento Geral N	469,2477 (M+H) ⁺

Exemplo 144: 4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carboxil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

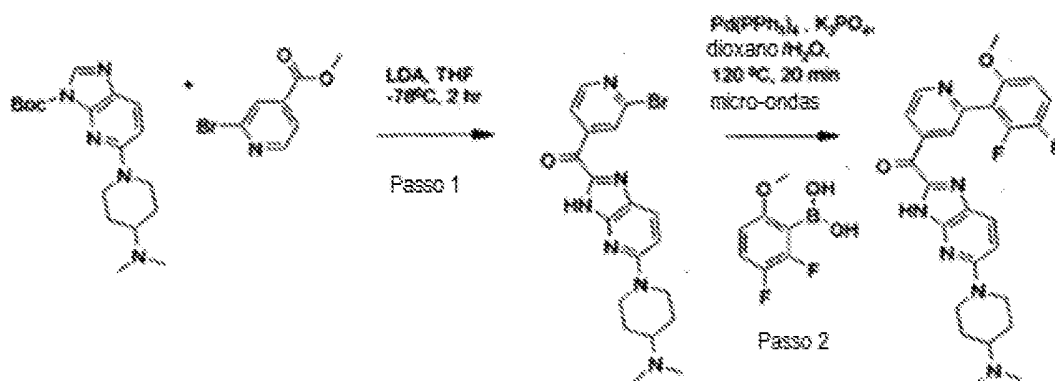
Exemplo 145: 4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo

Exemplo 146: 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-[1,6]naftiridin-8-ilbenzonitrilo

Exemplo 147: 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo (para síntese alternativa deste composto, ver Exemplo 168).

Exemplo 148

[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-(2,3-difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona



Passo 1: A partir de éster terc-butílico do ácido 5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxílico [**Exemplo 135, Passo 4 (Passo 4)**] (711 mg, 2,05 mmol) e metil-2-bromo-isonicotinato (445 mg, 2,05 mmol), a reação foi realizada seguindo o **Procedimento Geral J (metalação LDA)** seguido por **método de processamento D**. A purificação por cromatografia em SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH) deu [5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-bromo-piridin-4-il]-metanona (350 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,43 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,47 (m, 1 H), 2,87 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 8,14 (d, 5,03 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,02 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺.

Passo 2: A partir do produto do Passo 1 (30 mg, 0,07 mmol), a reação foi realizada usando o **Procedimento Geral C (Suzuki)**, excepto que Pd(PPh₃)₄ foi usado no lugar de Pd₂(dba)₃/S-Phos e EtOAc foi usado no processamento aquoso em vez de CHCl₃. A purificação por LCMS preparativa proporcionou o composto do título (3 mg, 8,7%). ¹H NMR (400

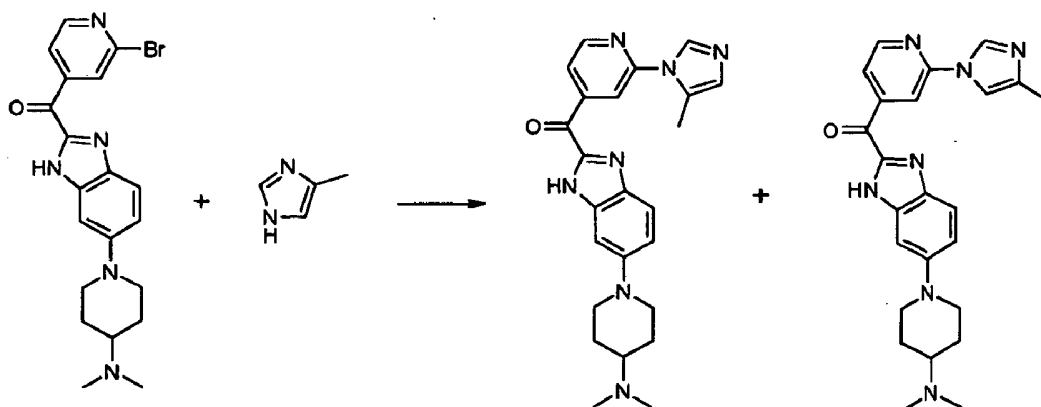
MHz, CD₃OD) δ 1,51 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,48 (m, 1 H), 2,94 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 8,30 (d, 5,52 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,52 Hz, 1H). HR-MS m/z 493,2159 [M+1].

Exemplo 149

[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(5-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (sal de cloridrato).

Exemplo 150

[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (sal de cloridrato).



Uma suspensão de material de partida (feita a partir do **Exemplo 102, passo 3**) [método 2] (200 mg, 0,467 mmol), 4-metil-1H-imidazol (96 mg, 1,17 mmol), CuI (9,0 mg, 0,047 mmol), trans-1,2-bis (metilamino)ciclo-hexano (27 mg, 0,187 mmol) e Cs₂CO₃ (533 mg, 1,64 mmol) em DMF (1 mL) sob N₂ foi aquecida a 110 °C durante 16 horas. A mistura foi então diluída com CHCl₃/¹PrOH (2:1), filtrada e concentrada in

vacuo. A purificação por LCMS preparativa proporcionou os dois produtos regioisoméricos. O tratamento dos dois produtos com HCl (1 M em 1,4-dioxano) produziu os compostos do título na forma de sais de cloridrato.

[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (93 mg).

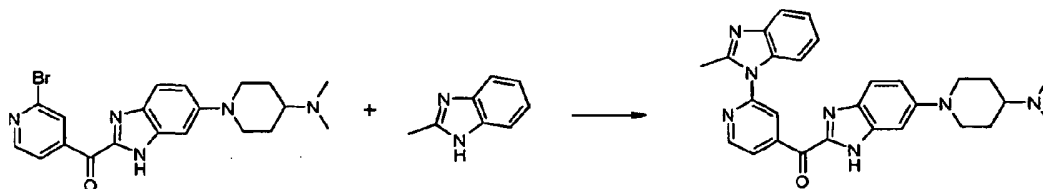
MS(ESI) m/z 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 9,47 (0,6 H, s), 9,37 (0,4 H, s), 8,86 (0,6 H, d), 8,64 (0,4 H, d), 8,45 (0,6 H, s), 8,31 (0,6 H, d), 8,14 (0,4 H, s), 7,98 (0,6 H, s), 7,94-7,87 (1,4 H, m), 7,81 (0,6 H, s), 7,74 (0,4 H, d), 7,58 (0,6 H, dd), 7,53 (0,4 H, s), 7,47 (0,4 H, dd), 4,00 (1,1 H, br d), 3,91 (0,9 H, br d), 3,73-3,63 (0,7 H, m), 3,59-3,47 (1,4 H, m), 3,22 (0,9 H, br t), 2,96 (3,4 H, s), 2,92 (2,6 H, s), 2,50-2,40 (4,1H, m), 2,35 (0,9 H, br d), 2,24-2,10 (1,1 H, m), 2,10-1,93 (0,9 H, m). Mistura de rotâmeros.

[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(5-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (32 mg).

MS(ESI) m/z 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 9,15 (0,6 H, s), 9,02 (0,4 H, s), 8,90 (0,6 H, d), 8,68 (0,4 H, d), 8,37 (1,2 H, d), 8,01 (0,4 H, s), 7,96 (0,4 H, d), 7,83 (0,6 H, d), 7,68 (0,4 H, d), 7,64 (0,6 H, s), 7,47 (1,0 H, d), 7,44-7,34 (1,4 H, m), 3,93 (1,2 H, br d), 3,86 (0,8 H, br d), 3,64-3,46 (1,2 H, m), 3,33 (1,2 H, br t), 3,16 (0,8 H, br t), 2,91 (3,6 H, s), 2,87 (2,4 H, s), 2,45-2,25 (5,0H, m), 2,14-1,90 (2,0 H, m). Mistura de rotâmeros.

Exemplo 151

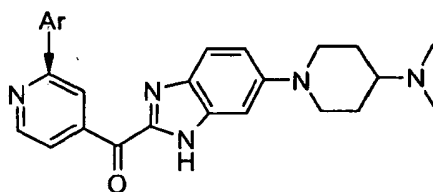
[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-
[2-(2-metilbenzoimidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona



Uma mistura de (2-bromo-piridin-4-il)-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (0,46 mmol, 1,0 mol eq.) [**Exemplo 102 (Método 1, Passo 3)**], 2-metilbenzimidazole (0,56 mmol, 1,2 mol eq), Cul (0,047 mmol, 0,5 mol eq.), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (0,093 mmol, 0,2 mol eq.) em 2 mL de DMF foi aquecida a 130 °C durante 48 h, sob azoto. A reação foi diluída com 50 mL de EtOAc e 50 mL de salmoura. A camada orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. A purificação por HPLC deu o composto do título (31 mg, 14%). HRMS m/z 480,2502 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,96 (1H, d), 8,65 (1 H, s), 8,30 (1H, d), 7,74-7,63 (3H, m), 7,31-7,29 (2H, m), 7,17 (1H, d), 6,93 (1 H, s), 4,16 (1 H, bs), 3,77-3,74 (2H, m), 2,80-2,71 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,20 (6H, s), 1,89-1,85 (2H, m), 1,57-1,48 (2H, m).

Os seguintes compostos foram preparados de um modo análogo ao **Exemplo 151**. O **Exemplo 102 [Método 1, Passo 3]** foi utilizado como material de partida.

Estrutura



Exemplo	Ar	HRMS m/z		Exemplo	Ar	HRMS m/z
152		444, 2515 (M+H) ⁺ .		156		467, 2300 (M+H) ⁺ .
153		444, 2520 (M+H) ⁺ .		157		467, 2300 (M+H) ⁺ .
154	 Como uma mistura 1:1 com o Exemplo 155	467, 2305 (M+H) ⁺		158		466, 2350 (M+H) ⁺ .
155	 Como uma mistura 1:1 com o Exemplo 154	467, 2305 (M+H) ⁺				

Exemplo 152: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(2,5-dimetil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona

Exemplo 153: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona

Exemplo 154: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-imidazo[4,5-c]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona

Exemplo 155: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-piridin-4-il)-metanona

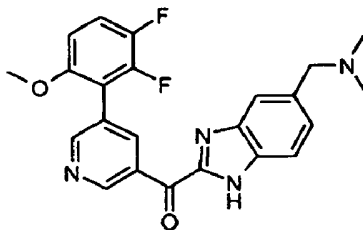
Exemplo 156: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona

Exemplo 157: [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il-piridin-4-il)-metanona

Exemplo 158: (2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

Exemplo 159

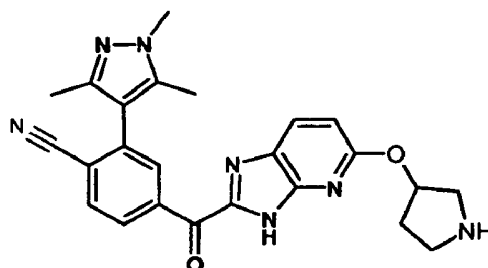
[5-(2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona



O composto foi preparado seguindo o procedimento para a síntese do Exemplo 67, a partir do ácido 5-bromonicotínico, em vez de 2-bromo-isonicotínico. MS(ESI) m/z 423 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10,86 (1H, br), 9,89 (1H, s), 9,10-9,00 (1H, m), 8,94 (1 H, s), 7,94-7,82 (1H, m), 7,61-7,46 (1,5 H, m), 7,38 (0,5 H, d), 7,22 (1 H, q), 6,80-6,70 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,62 (2H, s), 2,32 (6H, s).

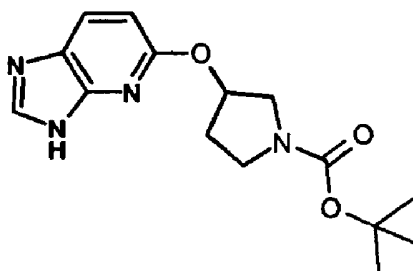
Exemplo 160

4-[5-(Pirrolidin-3-ioxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



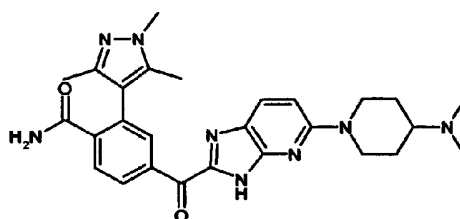
HRMS (m/z): calculado 442,1991, observado 442,2009.

O composto do título foi preparado a partir de éster terc-butílico do ácido 3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (ver abaixo) utilizando métodos litiação/acilação análogos aos descritos acima.



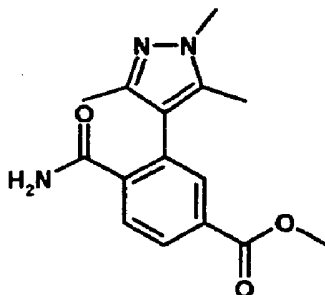
Exemplo 161

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida



Passo 1:

Éster metílico do ácido 3-(1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-il)-tereftalâmico

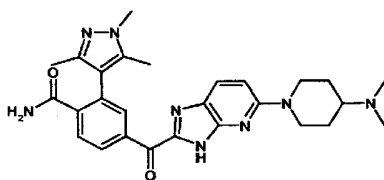


Seguindo o **Procedimento Geral L (Suzuki)** e deixando a mistura em bruto à temperatura ambiente durante 3 d, utilizando éster metílico do ácido 4-bromo-1,3,5-trimetil-1H-pirazole e 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico, para dar o éster metílico do ácido 4-ciano-3-[3,5-dimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-benzoico.

MS (ESI) m/z 288,1 ($M+H$)⁺.

Passo 2:

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida

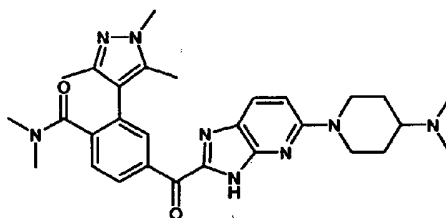


Seguindo o **Procedimento Geral P (metalação LDA, formação de cetona e na desproteção *in situ*)**, utilizando éster metílico do ácido 3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-tereftalâmico e [1-(3-dimetilaminometil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-

piperidin-4-il]-dimetil-amina para dar 4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo. (84%). HRMS m/z 501,2721 (M+H)⁺.

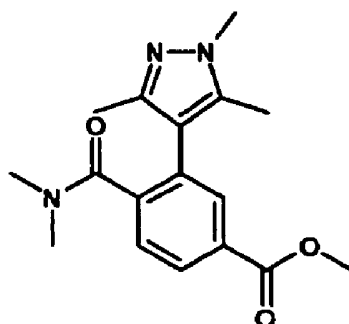
Exemplo 162

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-N,N-dimetil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida



Passo 1:

Éster metílico do ácido N,N-Dimetil-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-tereftalâmico

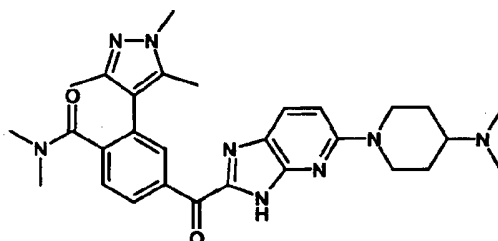


A uma suspensão arrefecida (0 °C) de NaH (60%, 10 mg, 3,5 equiv) em THF foi adicionado éster metílico do ácido 4-bromo-1,3,5-trimetil-1H-pirazol e 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (20 mg, 0,07

mmol) e a mistura resultante foi tratada com MeI (50 mg, 5 equiv). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, extinta com 50% de AcOH em água, e extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados, concentrados e purificados por cromatografia em coluna ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar éster metílico do ácido N, N-Dimetil-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-tereftalâmico. MS(ESI) m/z 316,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Passo 2:

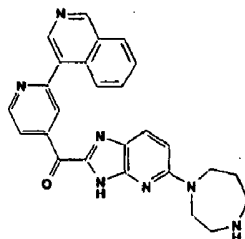
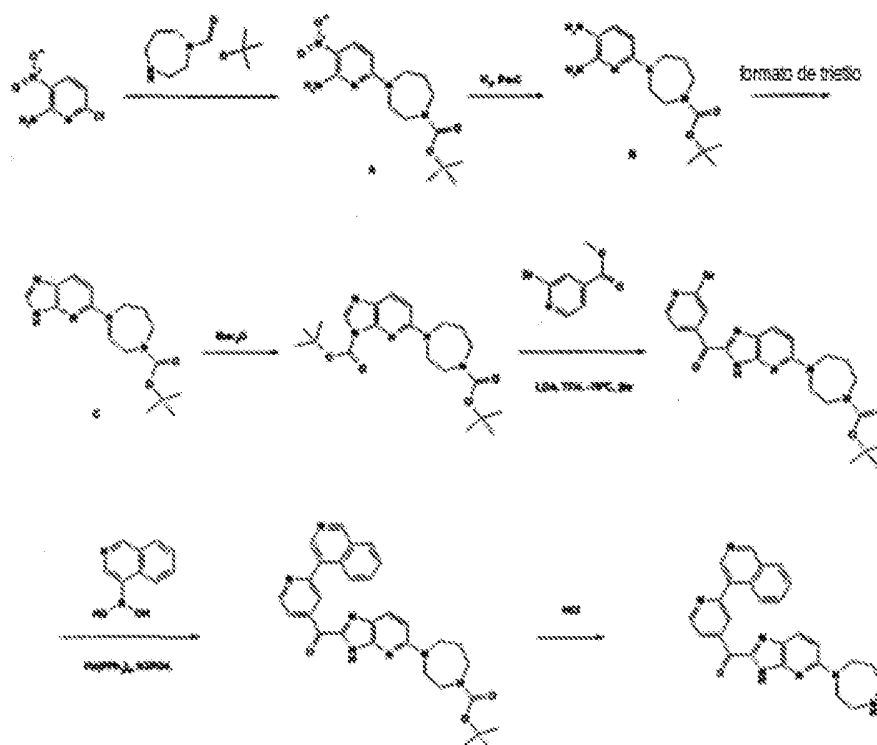
4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-N,N-dimetil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida



Seguindo o **Procedimento Geral P (metalação LDA, formação de cetona e desproteção *in situ*)**, utilizando éster metílico do ácido N,N-dimetil-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-tereftalâmico e [1-(3-dimetilaminometil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina para dar 4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo. (84%). HRMS m/z 529,3036 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 163

(5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

**Esquema sintético**

Éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-[1,4]diazepam-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxílico: O composto do título foi sintetizado utilizando um procedimento idêntico ao descrito nos passos 1-4 do Exemplo 160, com a exceção de que N-terc-butoxicarbonil-homopiperazina foi usado no lugar de dimetil-piperidina-4-

ilamina no primeiro passo. Os dados de caracterização para os intermediários **A**, **B** e **C** são mostrados abaixo.

6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3-nitro-piridin-2-il-
amina do éster terc-butílico do ácido 4-(6-amino-5-nitro-
piridin-2-il)[1,4] diazepan-1-carboxílico (Intermediário
A) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 e 1,44 (dois singletos, devido a rotâmeros, 9H), 1,92 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,85 (m, 6H), 6,02 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H). MS: m/z 338,4 [M+1].

Éster terc-butílico do ácido 4-(5,6-Diamino-piridin-2-il)-
[1,4]diazepan-1-carboxílico (Intermediário **B**) :

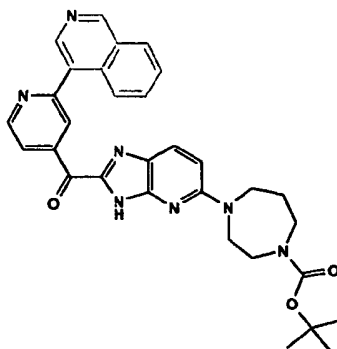
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 e 1,45 (dois singletos, devido aos rotâmeros, 9H), 1,93 (m, 2H), 2,80 (br s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,29 (m, 6H), 4,20 (br s, 2H), 5,81 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H). MS: m/z 308,3 [M+1].

Éster terc-butílico do ácido 4-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico (Intermediário **C**) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 e 1,39 (dois singletos, devido aos rotâmeros, 9H), 1,99 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,45-3,86 (m, 7H), 6,54 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H). MS: m/z 318,3 [M+1].

Passo 1

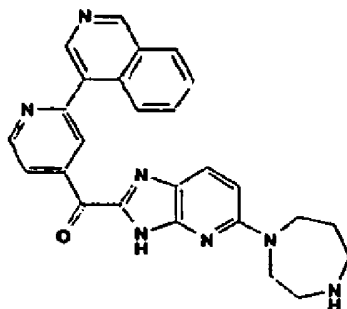
Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-Bromo-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico



A mistura do éster terc-butílico do ácido [4-[2-(2-bromo-piridina-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico (40 mg, 0,08 mmol), ácido 2-isoquinolina borónico (13,8 mg, 0,08 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (27,6 mg, 0,24 mmol), 2 molar de K_3PO_4 aquoso (0,08 mL, 0,16 mmol), e dioxano (3,0 mL) foi desgaseificado e aquecido a 120 °C durante 20 minutos em micro-ondas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica, eluindo com 50% a 100% de EtOAc em CH_2Cl_2 para dar o éster terc-butílico do ácido [4-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico (15 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,27 (d, 9H), 1,89 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 6,65 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,53 Hz, J = 7,53 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,53 Hz, J = 7,53 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 4,52 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H). HR-MS m/z 550,2570 $[\text{M}+1]$.

Passo 3

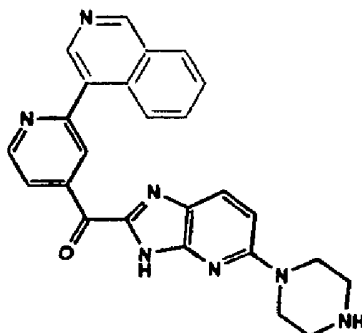
(5-[1,4]diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona



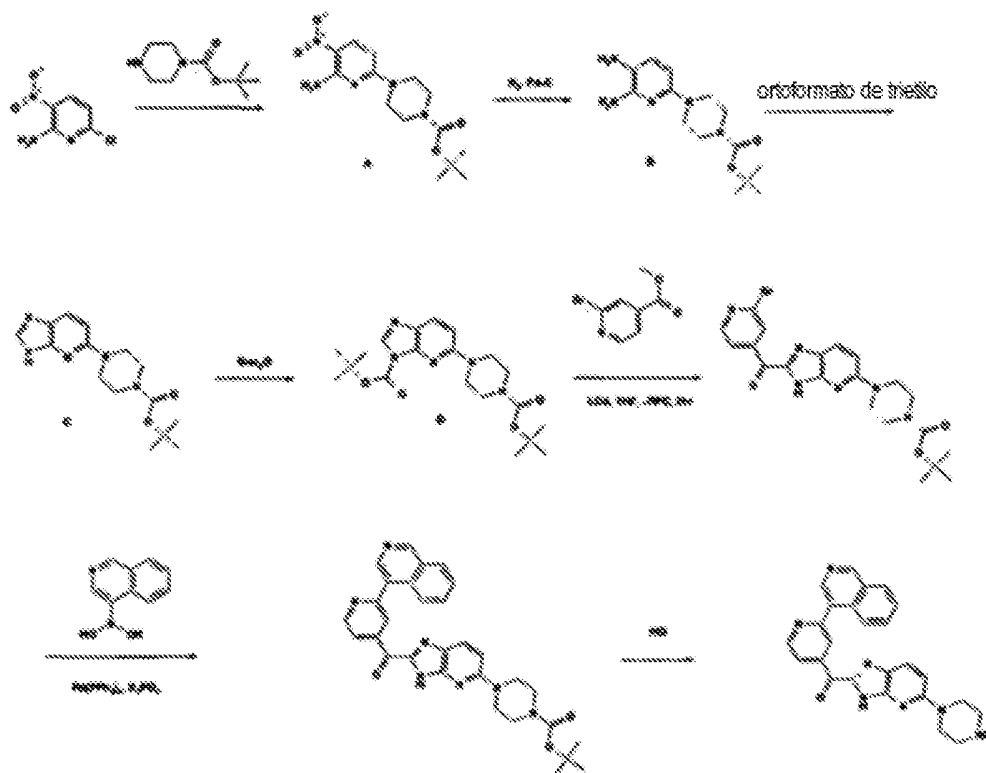
A mistura do éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico (15 mg, 0,03 mmol) e 2 molar de HCl em éter (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi lavado com éter etílico várias vezes para produzir (5-[1,4] diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (6 mg, 49%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,26 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,95 (m, 1 H), 8,20 (m, 3H), 8,41-9,16 (m, 5H), 9,93 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H). HR-MS m/z 450,2033 $[\text{M}+1]$.

Exemplo 164

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona



Esquema Sintético



Éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxílico.

Foi sintetizado utilizando um procedimento idêntico ao descrito nos passos 1-4 do Exemplo 160, com a exceção de que N-terc-butoxicarbonil-piperazina foi usada no lugar de dimetil-piperidina-4-il-amina no primeiro passo. Os dados de caracterização para os intermediários **A**, **B**, **C** e **D** são mostrados abaixo.

Éster terc-butílico do ácido 4-(6-amino-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (Intermediário **A**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 3,52 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,08 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H). MS: m/z 324,2 [M+1].

Éster terc-butílico do ácido 4-(5,6-Diamino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (Intermediário **B**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (s, 9H), 2,84 (br s, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 4,23 (br s, 2H), 5,97 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H). MS: m/z 294,5 [M+1].

Éster terc-butílico do ácido 4-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-piperazina-1-carboxílico (Intermediário **C**)

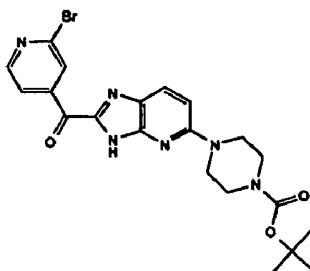
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (s, 9H), 3,59 (m, 9H), 6,69 (d, $J = 9,00$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1 H). MS: m/z 304,4 [M+1].

Éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxycarbonil-piperazin-1-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxílico (Intermediário **D**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 1,69 (s, 9H), 3,61 (m, 8H), 6,74 (d, $J = 9,00$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H). MS: m/z 404,3 [M+1].

Passo 1

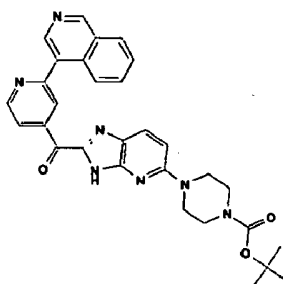
Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-bromo-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico



A mistura de éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxílico (600 mg, 1,49 mmol), metil-2-bromoisonicotinato (321 mg, 1,49 mmol), e tetra-hidrofurano (5 mL) foi arrefecida a -78°C . Diisopropilamida de lítio (2N, 2,23 mL, 4,46 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reacção foi agitada a -78°C durante 2 horas. A reacção foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia utilizando gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em CH_2Cl_2 , para se obter o éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-bromopiridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico (120 mg, 16,6 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,58 (s, 9H), 3,59 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 5,03$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1 H). MS(ESI) m/z 488 $[\text{M}+1]$.

Passo 2

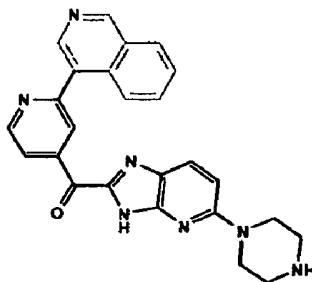
Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico



A mistura do éster terc-butílico do ácido [4-[2-(2-bromopiridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico (44 mg, 0,08 mmol), ácido 2-isoquinolina borónico (14,2 mg, 0,08 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (28,4 mg, 0,24 mmol), 2 molar de K_3PO_4 aquoso (0,08 mL, 0,16 mmol), e dioxano (3,0 mL) foi desgaseificado e aquecido a 120 °C durante 20 minutos em micro-ondas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica, eluindo com 50% a 100% de EtOAc em CH_2Cl_2 para dar o éster terc-butílico do ácido [4-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-piperazin-1-carboxílico (20 mg, 45,5 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,56 (s, 9H), 3,59 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 8,01 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 8,54 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 5,52$ Hz, 1H), 9,47 (s, 1H). HR-MS m/z 536,2414 $[\text{M}+1]$.

Passo 3

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona

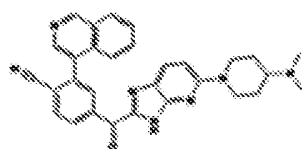


A mistura do éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico (18 mg, 0,034 mmol) e 2 molar de HCl em éter (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido. O

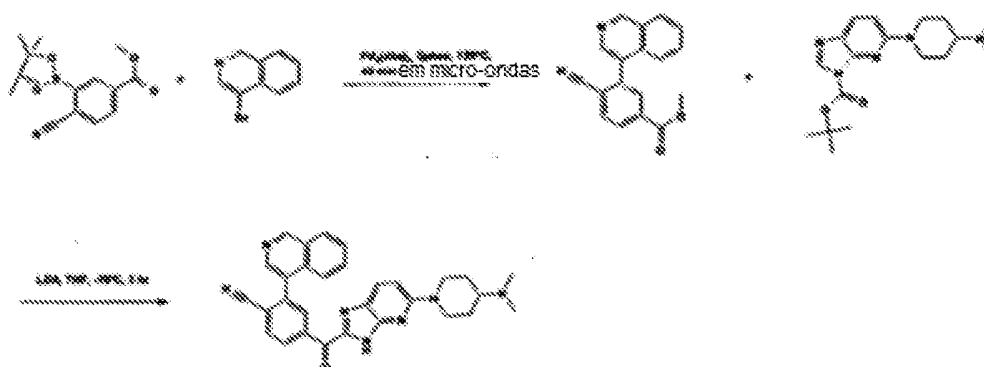
resíduo foi lavado com éter etílico várias vezes para produzir (2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona (10 mg, 68%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3,22 (s, 4H), 3,87 (s, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,10 (br, 1 H), 8,34 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1 H), 8,78 (br, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,16 (br, 1H), 9,56 (br, 1H). HRMS m/z 436,1884 $[M+1]$.

Exemplo 165

4-[5-(4-Dimethylamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo

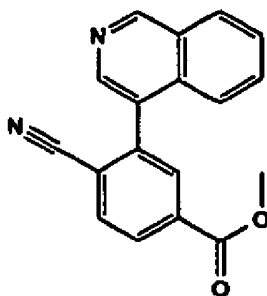


Esquema Sintético



Passo 1

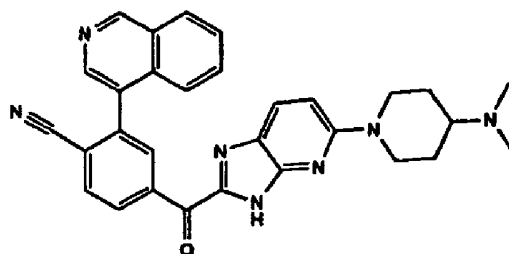
Éster metílico do ácido 4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoico



A mistura de éster terc-butílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzoico (100 mg, 0,348 mmol), 4-bromo-isoquinolina (80 mg, 0,383 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31,9 mg, 0,035 mmol), Sphos (28,6 mg, 0,070 mmol), 2 molar de K_3PO_4 aquoso (0,4 mL, 0,8 mmol) e dioxano (5 mL) foi desgaseificada e aquecida a 120 °C durante 40 minutos em micro-ondas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica, eluindo com EtOAc/heptano, para proporcionar o éster metílico do ácido 4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoico (60 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 3,88 (s, 3H), 7,45 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 1 H), 8,06 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 8,15 (m, 2H), 8,42 (s, 1 H), 9,29 (s, 1H). HR-MS m/z 289,0979 [M+1].

Passo 2

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo

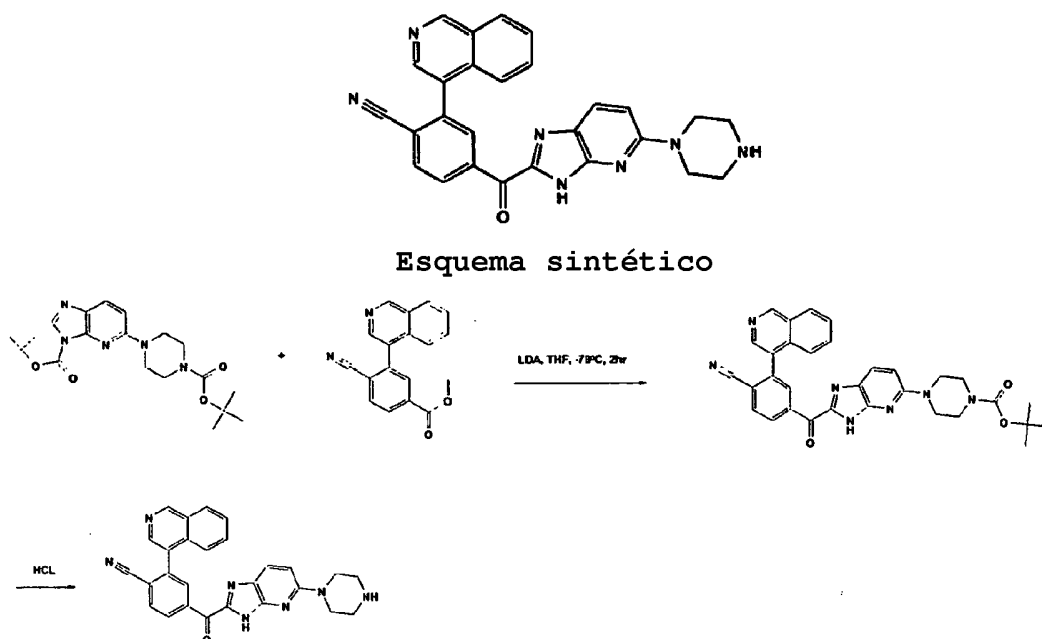


A mistura de éster terc-butílico do ácido 5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxílico (Exemplo 1) (50 mg, 0,145 mmol), éster metílico

do ácido 4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoico (41 mg, 0,145 mmol), e tetra-hidrofurano (3 mL) foi arrefecida a -78°C . Diisopropilamida de lítio (2 N, 0,15 mL, 0,30 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 2 horas e, em seguida, foi extinta com água, extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada e o produto bruto foi purificado por meio de HPLC (20% a 100% de acetonitrilo/água com 0,1% de NH_4OH) para dar 4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo (2 mg, 3%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,59 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,44 (m, 2H), 3,14 (m, 1 H), 3,02 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,78 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 8,18 (J = 7,03 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,86 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 9,43 (s, 1 H). HR-MS m/z 502,2357 (M+1).

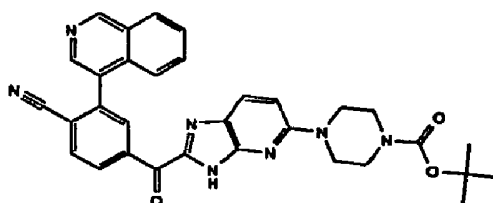
Exemplo 166

2-Isoquinolin-4-il-4-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil)-benzonitrilo



Passo 1

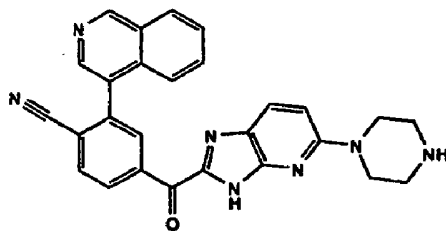
Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]piperazin-1-carboxílico



A mistura de éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carboxílico (56 mg, 0,139 mmol), éster metílico do ácido 4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoico (40 mg, 0,139 mmol), e tetra-hidrofurano (2 mL) foi arrefecida a -78°C . Diisopropilamida de lítio (2N, 0,14 mL, 0,28 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 2 horas e, em seguida, foi extinta com água, extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia utilizando gel de sílica, eluindo com 20% a 100% de EtOAc em heptano, para se obter o éster terc-butílico do ácido 4-[2-(4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]piperazin-1-carboxílico (18 mg, 23 %) como um sólido amarelo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,60 (s, 9H), 3,57 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,89 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1H). 10,28 (s, 1H). HR-MS m/z 560,2406 ($M+1$).

Passo 2

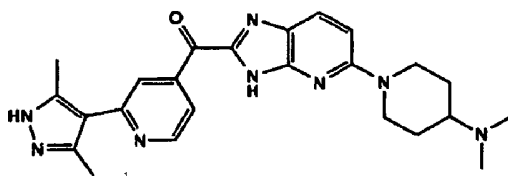
2-Isoquinolin-4-il-4-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil)-benzonitrilo



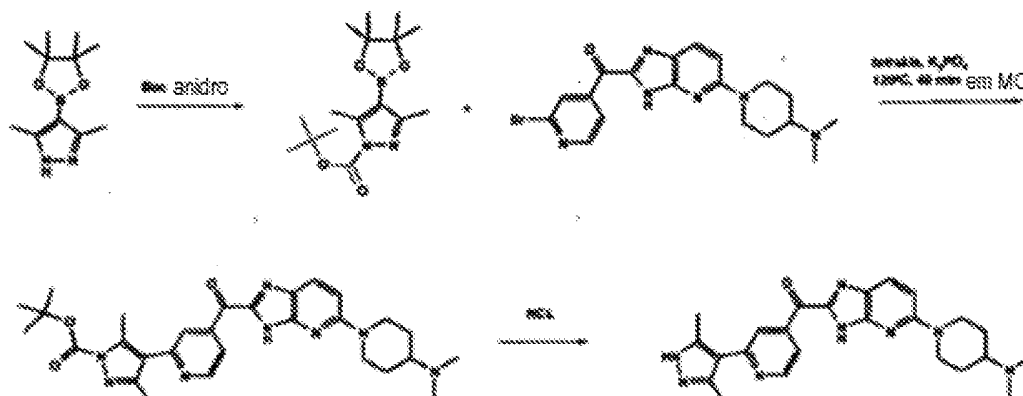
A solução do éster terc-butílico do ácido 4-[2-(4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazina-1-carboxílico (16 mg, 0,029 mmol) em 2M de HCl éter etílico (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido. O sólido foi lavado com éter por três vezes e purificado por meio de HPLC (20% a 100% de acetonitrilo em água com 0,1% de NH₄OH para dar o produto (4,6 mg, 25%) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2,86 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 6,73 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,00 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H). HR-MS m/z 460,1896 (M+1).

Exemplo 167

[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

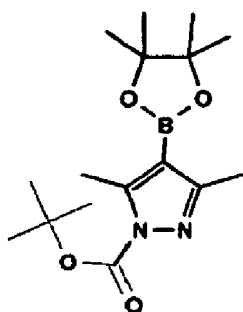


Esquema sintético



Passo 1

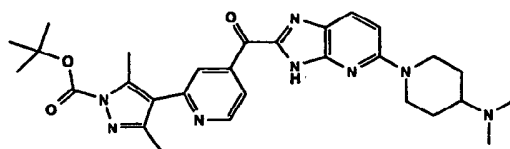
Éster terc-butílico do ácido 3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazole-1-carboxílico



A mistura de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol 91 g, 4,5 mmol), di-terc-butyl dicarbonato (1,18 g, 5,40 mmol), 2 moles de Na_2CO_3 aquoso (4,5 mL, 9,01 mmol) e dioxano (30 mL) foi agitada durante a noite. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia eluindo com 20% a 50% de EtOAc em heptano, para proporcionar éster terc-butílico do ácido 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,33 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). HR-MS m/z 323,2132 ($M+1$).

Passo 2

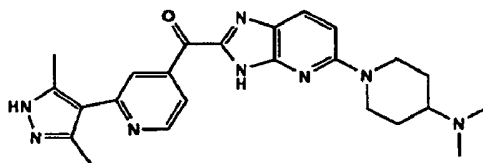
Éster terc-butílico do ácido 4-{4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]piridin-2-il}-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico



A mistura de [5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-bromo-piridin-4-il]-metanona (Exemplo 162) (50 mg, 0,12 mmol), éster terc-butílico do ácido 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (37,5 mg, 0,12 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (27 mg, 0,023 mmol), 2 molar de K_3PO_4 aquoso (0,1 mL, 0,23 mmol), e dioxano (3,0 mL) foi desgaseificada e aquecida a 120 °C durante 40 minutos no micro-ondas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC (20% a 40% de acetonitrilo em água com 0,1% de NH_4OH) para dar o éster terc-butílico do ácido 4-{4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]piridin-2-il}-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (20 mg, 31,5%). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,68 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,74 (m, 1 H), 2,77 (s, 6H), 4,16 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 5,02$ Hz, 1 H), 8,51 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 5,02$ Hz, 1 H). MS(ESI) m/z 545 $[\text{M}+1]$.

Passo 3

[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

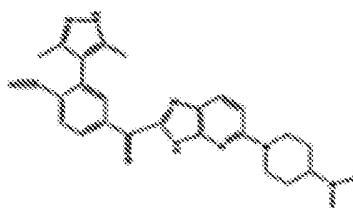


Éster terc-butílico do ácido 4{4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]piridin-2-il}-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (20 mg, 0,037 mmol) em 2 molar de HCl éter etílico (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido. O resíduo foi lavado com éter por três vezes e purificado utilizando HPLC (20% a 100% de acetonitrilo em água com 0,1% de NH₄OH) para dar [5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona (4 mg, 25%) como um sólido amarelo.

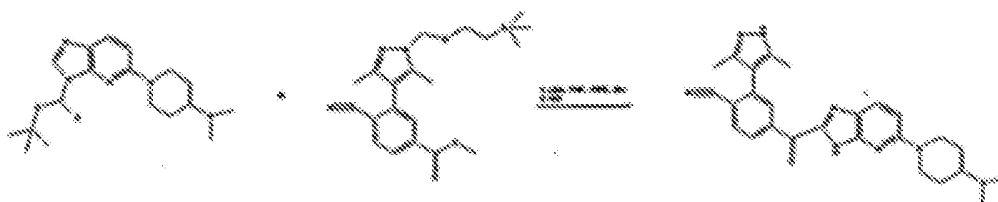
¹ H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,44 (m, 1 H), 2,87 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 8,09 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 5,02 Hz, 1H). HR-MS m/z 445,2484 (M+1).

Exemplo 168

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo (para a síntese alternativa deste composto - ver Exemplo 147)



Esquema Sintético

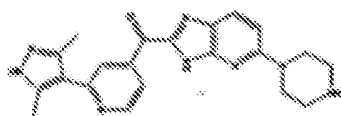


A mistura de éster terc-butílico do ácido 5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxílico (Exemplo 160) (50 mg, 0,145 mmol), éster metílico do ácido 4-ciano-3-[3,5-dimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-benzoico (55,8 mg, 0,145 mmol), e tetra-hidrofurano (2 mL) foi arrefecida a -78°C . Diisopropilamida de lítio (2N, 0,22 mL, 0,43 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 2 horas e, em seguida, foi extinta com água, extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia, por eluição com 20% a 100% de MeOH em EtOAc para dar 4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-[3,5-dimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-benzonitrilo (10mg) como um sólido amarelo. Este sólido amarelo foi suspenso em solução de éter HCl agitado durante a noite. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por meio de HPLC (10% a 20% de acetonitrilo em água com 0,1% de NH_4OH) para dar 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo (2 mg, 25%) como um sólido amarelo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (m, 2H), 1,99 (m,

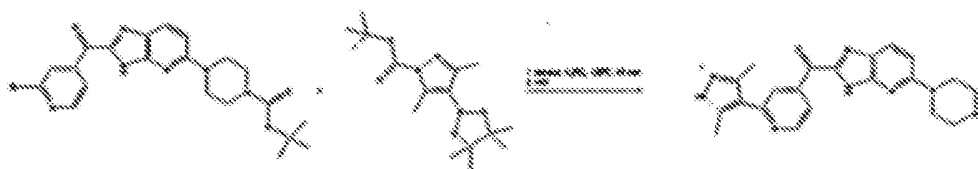
2H), 2,03 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,51 (m, 1 H), 2,95 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8,44 (m, 2H). HR-MS m/z 469,2451 ($M+1$).

Exemplo 169

[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona



Esquema Sintético



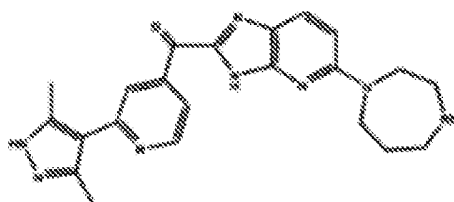
Éster terc-butílico do ácido 4-{2-[2-(1-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridine-4-carbonil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperazin-1-carboxílico

A mistura de éster terc-butílico do ácido [4-[2-(2-bromo-piridina-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico (Exemplo 164) (100 mg, 0,205 mmol), éster terc-butílico do ácido 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (Exemplo 167) (66 mg, 0,205 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (23 mg, 0,021 mmol), 2 molar de K_3PO_4 aquoso (0,21 mL, 0,41 mmol), e dioxano (3,0 mL) foi desgaseificado e aquecido a 120 °C durante 40 minutos no micro-ondas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc

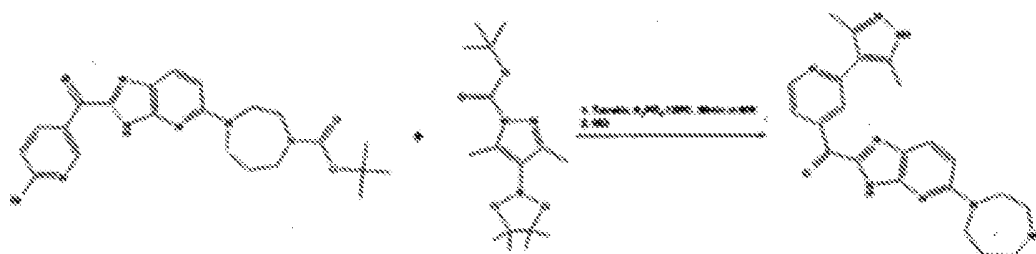
foi concentrada para dar 120 mg de éster terc-butílico do ácido 4-{2-[2-(1-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridina-4-carbonil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperazin-1-carboxílico bruto, o qual foi dissolvido em 3 mL de 2 molar de solução de éter de HCl. A solução ácida foi agitada durante 2 horas, depois o solvente foi removido. O resíduo foi lavado com EtOAc e foi purificado por meio de HPLC, eluindo com 10 a 20% de acetonitrilo em água (0,1% de NH₄OH) para dar [2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona (20 mg, 24%) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,41 (s, 6H), 2,94 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 6,88 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 5,02 Hz, 1 H). HR-MS m/z 403,1981 (M+1).

Exemplo 170

(5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona



Esquema Sintético

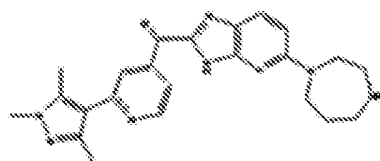


A mistura de éster terc-butílico do ácido [4-[2-(2-bromo-piridina-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-diazepan-1-carboxílico (Exemplo 163) (58 mg, 0,116 mmol),

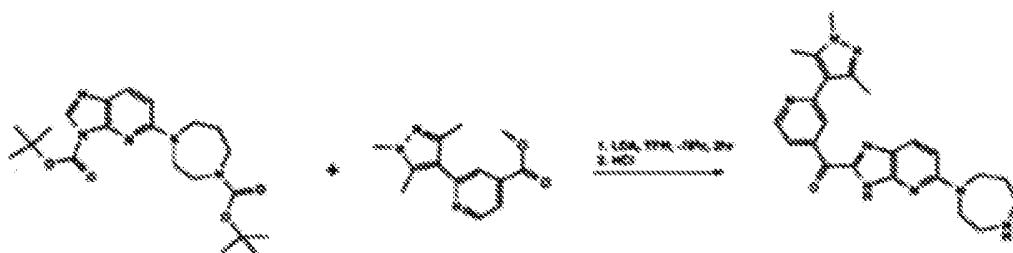
éster terc-butílico do ácido 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (Exemplo 167) (37 mg, 0,116 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (13,4 mg, 0,012 mmol), 2 molar de K_3PO_4 aquoso (0,12 mL, 0,23 mmol), e dioxano (3,0 mL) foi desgaseificada e aquecida a 120 °C durante 40 minutos no micro-ondas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada para dar 40mg de éster terc-butílico do ácido 4-{2-[2-(1-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridina-4-carbonil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-diazepan-1-carboxílico bruto, o qual foi dissolvido em 2 mL de 2 molar de solução de éter de HCl. A solução ácida foi agitada durante 2 horas, depois o solvente foi removido. O resíduo foi lavado com CH_2Cl_2 e foi purificado por meio de HPLC, eluindo com 10 a 20% de acetonitrilo em água (0,1% de NH_4OH) para dar (5-[1,4]diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona (7 mg, 42%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,98 (m, 1 H), 2,04 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,84 (m, 5H), 6,78 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,19 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 8,76 (m, 1H). HRMS m/z 417,2144 (M+1).

Exemplo 171

(5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona



Esquema Sintético

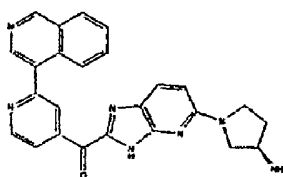


A mistura de éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-[1,4] diazepan-1-il)-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxílico (100 mg, 0,24 mmol), éster metílico do ácido 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-isonicotínico (58,7 mg, 0,24 mmol), e tetra-hidrofurano (5 mL) foi arrefecida a -78°C . Diisopropilamida de lítio (2 N, 0,3 mL, 0,60 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reacção foi agitada a -78°C durante 2 horas. A reacção foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada para dar 133 mg de éster terc-butílico do ácido 4-{2-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-carbonil]-3H-imidazole[4,5-b]piridina-5-il}[1,4]diazepano-1-carboxílico, o qual foi dissolvido em 2 mL de 2 molar de solução de éter de HCl e foi agitada durante 2 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi lavado com CH_2Cl_2 e foi purificado por meio de HPLC, eluindo com 10 a 20% de acetonitrilo em água (0,1% de NH_4OH) para dar (5-[1,4]diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona (20 mg, 24%) como um sólido amarelo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,28 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H),

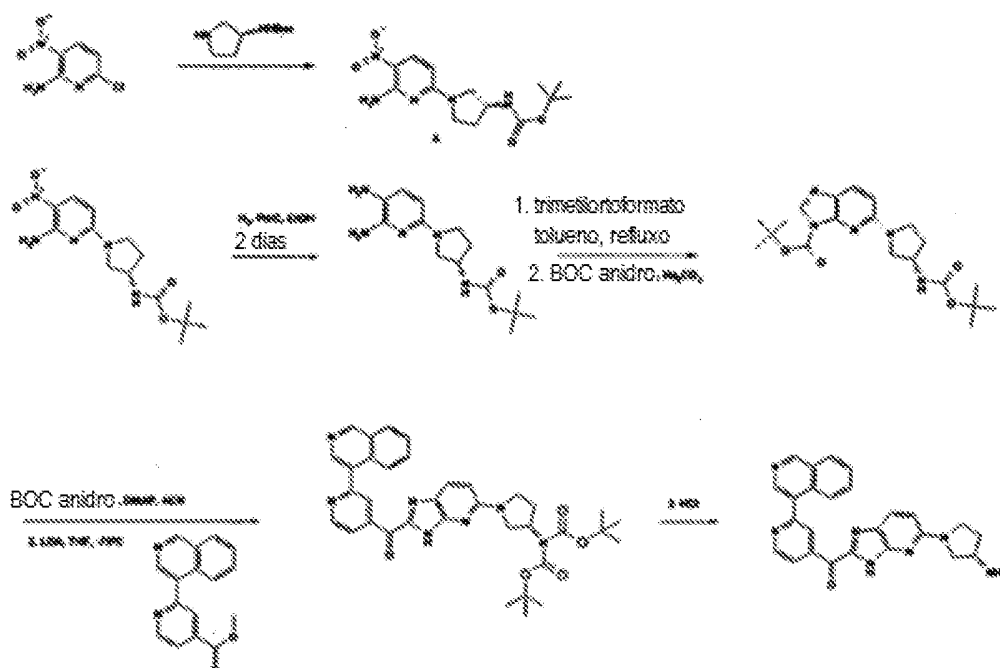
7,86 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H). HR-MS m/z 431,2296 (M+1).

Exemplo 172

[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-(2-isoquinolin-4-ilpiridin-4-il)-metanona



Esquema sintético



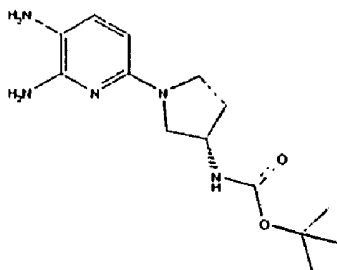
Éster terc-butílico do ácido [1-(6-amino-5-nitro-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico foi sintetizado a partir de 6-cloro-3-nitro-piridina-2-il-amina, usando o procedimento descrito no passo 1 do Exemplo 160, com a única mudança de que o éster terc-butílico do ácido pirrolidin-3-il-

carbâmico foi utilizada como a amina. O intermediário **A** tinha as seguintes propriedades espectrais.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,88-2,3 (2 m Ir, 1H), 3,32-3,90 (br m, 3H), 4,31-4,74 (2 br m, 1H), 5,87 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H). MS: m/z 324,4 [M+1].

Passo 1

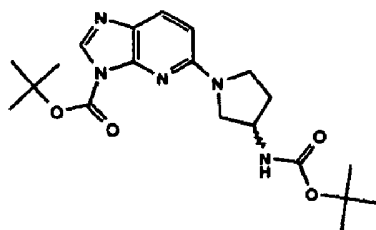
Éster terc-butílico do ácido [1-(5,6-Diamino-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico



A mistura de éster terc-butílico do ácido [1-(6-amino-5-nitro-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (2 g, 2,17 mmol), Pd/C (148 mg, 1,23 mmol), e EtOH (100 mL) foi agitada sob atmosfera de gás H_2 durante 2 dias. A solução de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o éster terc-butílico do ácido [1-(5,6-diaminopiridina-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (1,8 g, ~ 100%) como um sólido verde-escuro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,17 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,86 (m, 16H), 2,18 (m, 12H), 3,14 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,505 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 6,920 (m, 1H). MS (ESI) m/z 294 [M+1].

Passo 2

Éster terc-butílico do ácido [5-(3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carbâmico



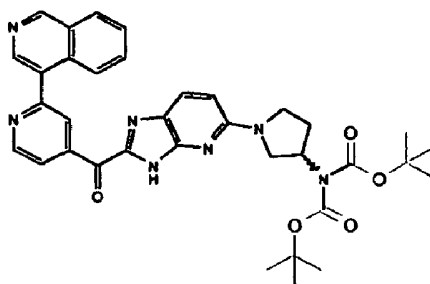
A solução de éster terc-butílico do ácido [1-(5,6-diaminopiridina-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (2 g, 6,82 mmol), trimetilortoformato (3,83 g, 25,9 mmol), ácido benzenossulfônico (43 mg, 0,27 mmol) e tolueno (100 mL) foi aquecida a refluxo durante a noite. A solução de reação foi tornada básica com NaHCO_3 e concentrada para dar o éster terc-butílico do ácido [1-(3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-il)-pirrolin-3-il]-carbâmico (1,96 g, 94%) na forma de um sólido verde-escuro. MS(ESI) m/z 304 $[M+1]$.

A solução de éster terc-butílico do ácido [1-(3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-il)-pirrolin-3-il]-carbâmico (1 g, 3,30 mmol), dicarbonato di-terc-butílico (1,44 g, 6,59 mmol), NaHCO_3 (0,84 g, 9,89 mmol) e tetrahidrofurano/água (3:1, 100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A solução de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica (30% de EtOAc em CH_2Cl_2 a 100% de EtOAc) para se obter o éster terc-butílico do ácido [5-(3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carbâmico como um sólido verde (700 mg, 52%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,47 (s, 18H), 2,00 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H),

3,49 (m, 1 H), 4,26 (m, 1H), 4,81 (m, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H). MS(ESI) m/z 404 [M+1].

Passo 3

[5-(3-N, N-Di-terc-butoxicarbonil-amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il]-2-(isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona



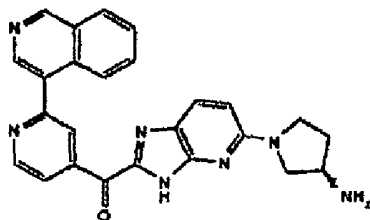
A solução de éster terc-butílico do ácido [5-(3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carbâmico (200mg, 0,50 mmol), dicarbonato di-terc-butílico (1,0 g, 4,96 mmol), DMAP (60,5 mg, 0,50 mmol) e tetrahidrofurano/água (3:1, 50 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 dias (cerca de 20% do material de partida remanescente). O solvente foi removido. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica (heptano, EtOAc em heptano) para se obter o éster terc-butílico do ácido [5-(3-N,N-di-terc-butoxicarbonil-amino-pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carbâmico como um sólido verde (60mg, 24%). MS(ESI) m/z 504 [M+1].

A mistura de éster terc-butílico do ácido [5-(3-N, N-di-terc-butoxycarbonil-amino-pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-b]piridin-3-carbâmico (35 mg, 0,07 mmol), éster metílico do ácido 2-isoquinolin-4-il-isonicotínico (18,4 mg, 0,07 mmol), e tetra-hidrofurano (2 mL) foi arrefecida a -78 °C. Diisopropilamida de lítio (2N, 0,1 mL, 0,18 mmol) foi

adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 2 horas e, em seguida, foi diluída com água, extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi concentrada e o produto bruto foi purificado por meio de HPLC (20% a 100% de acetonitrilo em água com 0,01% de NH₄OH) para dar [5-(3-N, N-di-terc-butoxicarbonil-amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il]-2-(isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-(20 mg, 45%) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1,36 (m, 1H), 1,52 (s, 18H), 2,37 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 3,55 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 5,02 (m, 1 H), 6,64 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 8,03 (m, 2H), 8,23 (m, 1 H), 8,42 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=5,02 Hz, 1H), 8,64 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1H), 8,94 (s, 1 H), 9,13 (d, J=5,02 Hz, 1H), 9,54 (s, 1 H). MS: *m/z* 636 [M+1].

Passo 4

[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-2-(isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

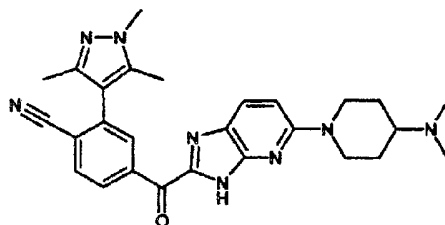


A mistura de [5-(3-N, N-di-terc-butoxicarbonil-amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridine-2-il]-2-(isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (20 mg, 0,03 mmol) e 2 molar de HCl em éter (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi lavado com éter etílico várias vezes, para se obter [5-(3-aminopirrolidin-1-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il]-2-(isoquinolin-4-il-piridin-4-il)metanona (4 mg, 29 %) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,32 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,56 (m,

1H), 3,16-3,92 (m, 3H), 4,02-4,19 (m, 1H), 6,87-7,10 (dd, $J = 7,10$ Hz, $J = 88,3$ Hz, 1H), 7,91-8,10 (dd, $J = 9,03$ Hz, $J = 30,12$ Hz, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,40-8,54 (dd, $J = 8,53$ Hz, $J = 48,9$ Hz, 1H), 8,66 (m, 2H), 8,80-8,89 (m, 1H), 8,95-9,16 (dd, $J = 5,02$ Hz, $J = 76,8$ Hz, 1H), 9,92 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H). HR-MS m/z 436,1748 [M+1].

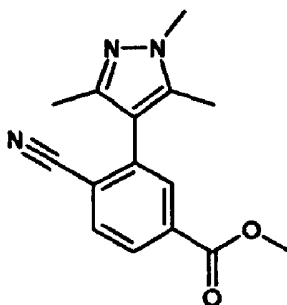
Exemplo 173

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



Passo1:

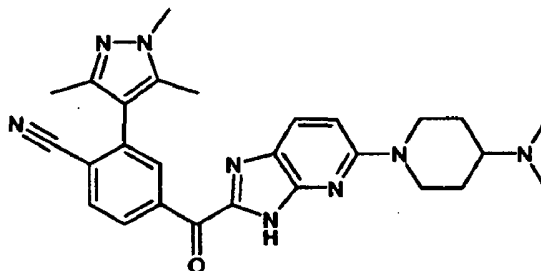
Éster metílico do ácido 4-ciano-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzoico



Seguindo o **Procedimento Geral I (Suzuki)** utilizando 4-bromo-1,3,5-trimetil-1H-pirazole e éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico, para dar o éster metílico do ácido 4-ciano-3-[3,5-dimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-benzoico. MS (ESI) m/z 270,1 (M+H)⁺.

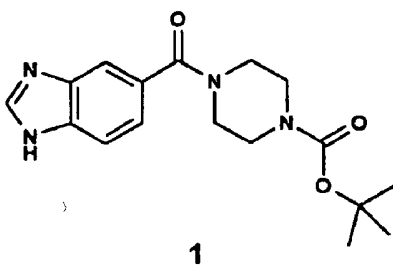
Passo 2:

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridina-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



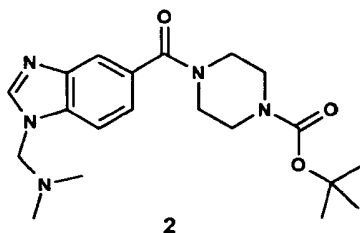
Seguindo o **Procedimento Geral P (metalação LDA, formação de cetona e desproteção in situ)**, utilizando éster metílico do ácido 4-ciano-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzoico e [1-(3-dimetilaminometil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina para dar 4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo. (84%). HRMS m/z 483,2620 ($M+H$)⁺.

Exemplo 174



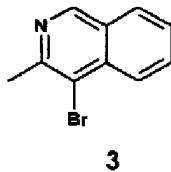
Éster terc-butílico do ácido 4-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (1): Num balão de fundo redondo de 250 mL com uma barra de agitação, foi adicionado ácido benzimidazole-5-carboxílico (2,00 g, 12,3 mmol), Boc-piperazina (2,41 g, 13,0 mmol, 1,05 eq), e base de Hunig (3,78 mL, 27,1 mmol, 2,2 eq) em DMF (35 mL). Após 5 minutos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,60 g, 13,6

mmol, 1,1 eq) foi adicionada em porções e a solução escura foi agitada durante 2 horas a 23 ° C. A reação foi diluída com Acetato de Etilo (250 mL) e repartida entre água (50 mL). As camadas foram separadas e o orgânico foi lavado com água (2 x 50 mL), salmoura (30 mL), seco (Na_2SO_4), e concentrado num óleo escuro. A reação foi purificada utilizando o sistema de MPLC Biotage (dimensão da coluna 40M, 0-20 % Metanol/ CH_2Cl_2 sobre 35 volumes de coluna) dando origem ao produto desejado sob a forma de um sólido bege (1,45 g, 4,39 mmol, 35,6 %). ^1H MNR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 12,6 (s, 1 H), δ 8,31 (s, 1H), δ 7,66-7,60 (m, 2H), δ 7,25 (bs, 1 H), δ 3,60-3,25 (m, 8H), δ 1,40 (s, 9H); **LRMS** (m / z): 353 (M+Na), 331 (M+H), 275.

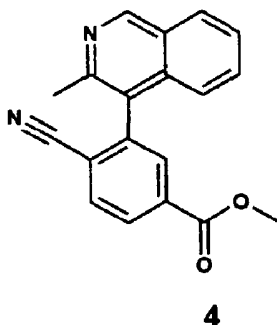


Éster terc-butílico do ácido 4-(1-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (2): A uma solução de agitação com **1** (1,50 g, 4,54 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado carbonato de potássio (690 mg, 4,99 mmol, 1,1 eq) e anidrido succínico (500 mg, 4,99 mmol, 1,1 eq) a 23 °C. Em seguida, N,N,N',N'-tetrametilamino-metano (0,68 mL, 4,99 mmol, 1,1 eq) foi adicionado gota a gota, e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e extinta com NaOH a 20% (aq) (50 mL). As camadas foram separadas e o orgânico foi lavado com água, seco sobre Na_2SO_4 , e concentrado para dar um sólido esbranquiçado (1,76 g, 4,74 mmol, 100 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,94 (s, 1 H), δ 7,79-7,71 (m, 1 H), δ 7,60 (s, 0,5 H), δ 7,50-7,48 (d, 0,5 H), δ 7,38-7,35

(d, 0,5 H), δ 7,25-7,22 (d, 0,5 H), δ 4,80-4,78 (d, 2H), δ 3,80-3,35 (m, 8H), δ 2,28 (s, 6H), δ 1,41 (s, 9H).

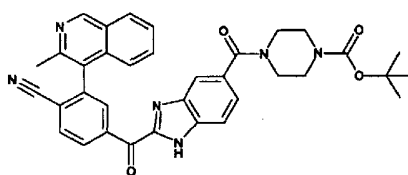


4-Bromo-3-metil-isoquinolina (3): Num frasco com tampa de rosca de 40 mL com uma barra de agitação adicionou-se 3-metil-isoquinolina (6,00 g, 41,9 mmol) em ácido bromídrico (6 mL), seguido pela adição gota a gota de bromo (2,2 mL, 42,7 mmol, 1,02 eq). Toda a suspensão foi aquecida a 100-120 °C durante 24 horas. A mistura de reação foi arrefecida e diluída com DCM (100 mL) e NaOH 1 N foi adicionado lentamente para neutralizar a reação. A camada orgânica foi recolhida e seca sobre Na₂SO₄ e concentrada até um óleo cor de laranja escuro. A reação em bruto foi purificada usando o sistema de MPLC Biotage (dimensão da coluna 40M, 0-15 % acetato de etilo / Heptano sobre 30CV) dando um sólido cristalino castanho como o produto desejado (3,48 g, 14,57 mmol, 34,8 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,01 (s, 1 H), δ 8,12-8,10 (d, 1H), δ 7,87-7,85 (d, 1H), δ 7,72-7,68 (dt, 1 H), δ 7,54-7,50 (dt, 1H), δ 2,80 (s, 3H); **LRMS** (m / z): 224, 222 (M+H).



Éster metílico do ácido 4-ciano-3-(3-metil-isoquinolin-4-il)-benzoico (4): Num frasco de 40 mL com tampa de rosca com uma barra de agitação, adicionou-se **3** (500 mg, 2,25)

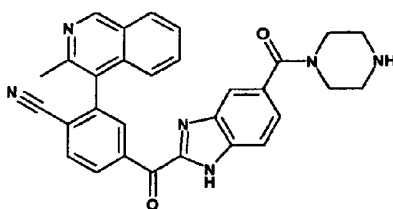
mmol de éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (776 mg, 2,70 mmol, 1,2 eq) (preparado de acordo com o procedimento em J. Am. Chem. Soc., 127, 10539, (2005)), e K_3PO_4 (1,004 g, 4,73 mmol, 2,1 eq) numa mistura 10:1 de 1,4-dioxana: H_2O (10 mL/1 mL). À solução adicionou-se bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaládio (II) (31,9 mg, 2 mol%), o frasco foi tapado e o teor foi aquecido a 100°C durante 4 horas. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com acetato etílico (100 mL). O sólido foi filtrado e o filtrado foi lavado com água (2 x 30 mL), salmoura, seguido de secagem com Na_2SO_4 e concentração num óleo amarelo. O produto em bruto foi purificado usando o sistema de MPLC Biotage (dimensão da coluna 25S, 0-30% acetato de etilo / Heptano sobre 30CV seguido de 30% isocrático para 10CV) dando um sólido branco como o produto (455 mg, 1,51 mmol, 67%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,34 (s, 1 H), δ 8,30-8,27 (dd, 1 H), δ 8,13 (s, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1 H), δ 8,00-7,98 (d, 1 H), δ 7,64-7,61 (m, 2H), δ 7,17-7,15 (m, 1H), δ 3,99 (s, 1H), δ 2,51 (s, 3H); **LRMS** (m/z): 303 (M+H)



5

Éster terc-butílico do ácido 4-{2-[4-Ciano-3-(3-metil-isoquinolin-4-il)-benzoil]-1H-benzoimidazol-5-carbonil}-piperazin-1-carboxílico (5): a uma solução em agitação de **2** (76 mg, 0,195 mmol) e **4** (62 mg, 0,205 mmol, 1,05 eq) em THF (5 mL) a -78 °C foi adicionado gota a gota, LDA 1M recentemente preparada (preparado a partir de diisopropilamina e 2,5 M de n-butil lítio em hexano). Após

a adição de LDA, uma cor laranja formou-se e permaneceu durante toda a reação. Depois de 1,5 h de agitação a -78°C , a reação foi extinta com 50 % de ácido acético aquoso (5 mL) e a mistura de reação foi aquecida até à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo (50 mL) e neutralizada usando 28-30% de hidróxido de amónio (aq) até um pH 9. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com acetato de etilo e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), e concentrados num sólido cristalino amarelo. A mistura em bruto foi purificada usando o sistema de MPLC Biotage (25S tamanho da coluna, 0-10 % ao longo Metanol/ CH_2Cl_2 70CV), dando o composto do título como um sólido esbranquiçado (60 mg, 0,100 mmol, 51 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 13,9 (s, 1 H), δ 9,44 (s, 1 H), δ 8,84-8,82 (d, 1 H), δ 8,57 (s, 1H), δ 8,39-8,37 (d, 1H), δ 8,27-8,25 (d, 1 H), δ 7,90 (bs, 1 H), 7,79-7,64 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 1 H), δ 7,30-7,28 (d, 1H), δ 3,70-3,30 (m, 8H), δ 2,46 (s, 3H), δ 1,41 (s, 9H); **LRMS** (m / z): 601 (M+H), 545



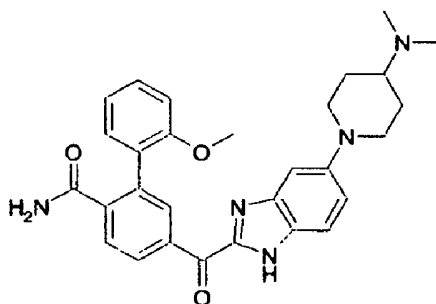
6

2-(3-Metil-isoquinolin-4-il)-4-[5-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo (6): A uma solução agitada de **6** (55 mg, 0,092 mmol) em CH_2Cl_2 seco (5 mL) à temperatura ambiente foi adicionado HCl a 4M em dioxano (0,50 mL, 2,014 mmol, 22 eq). Após cerca de 30 segundos, a solução tornou-se turva e um precipitado branco começou a formar-se. A reação foi agitada durante mais 16 horas e, em seguida, concentrada dando o composto do título como um sólido branco (40 mg, 0,078 mmol, 85 %). ^1H NMR

(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9,75-9,71 (d, 1H), δ 8,79-8,77 (d, 1H), δ 8,55-8,52 (d, 2H), 8,37-8,35 δ (d, 1H), δ 8,12-7,96 (m, 2H), δ 7,88-7,81 (m, 2H), δ 7,55-7,49 (m, 2H), δ 3,77 (bs, 4H), δ 3,21 (bs, 4H), δ 2,58 (s, 3H); **HRMS** (m / z): calculado 501,2039, observado 501,2058.

Exemplo 175

Amina do ácido 5-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

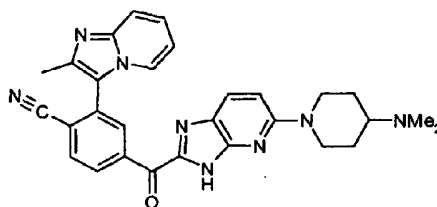


Exemplo 88 (50 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em 2-metoxietanol (0,7 mL) num frasco de tampa de rosca. Uma solução aquosa de 2,45 M e KOH (0,21 mL, 0,52 mmol) foi adicionada à mistura. O frasco foi selado e aquecido a 105 °C durante 16 horas. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com solução aquosa de NaHCO_3 (10 mL) e, em seguida, extraída com uma mistura de CHCl_3 / $^1\text{PrOH}$ (3:1, 3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente foi removido in vacuo. A purificação por LCMS preparativa proporcionou o composto do título como um sólido vermelho (12 mg, 24%). MS(ESI) m/z 498,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13,32 (0,2 H, bs), 13,15 (0,8 H, s), 8,59-8,51 (1H, m), 8,37 (1 H, m), 7,73-7,62 (2H, m), 7,51 (1 H, s), 7,46 (0,2 H, d), 7,40-7,32 (1H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,20 (0,2 H, s), 7,13 (0,8 H, dd), 7,10-6,98 (2H, m), 6,87 (0,8 H, s), 3,79-3,65 (5H, m), 2,81-2,63 (2H, m), 2,28-2,14 (7H, m), 1,87 (2H, d), 1,52 (2H, q).

Os compostos do Exemplos 176 a 194 em baixo foram preparados por métodos descritos no presente documento, ou métodos semelhantes aos mesmos.

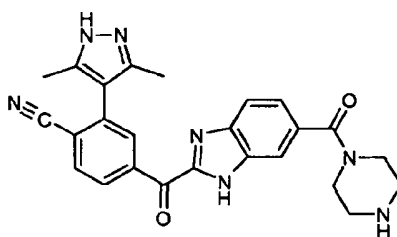
Exemplo 176

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



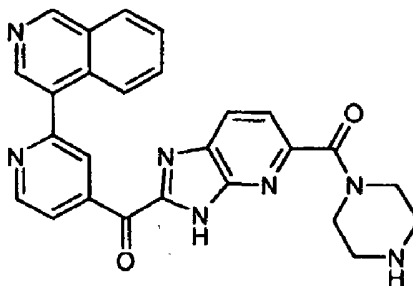
Exemplo 177

2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-benzonitrilo



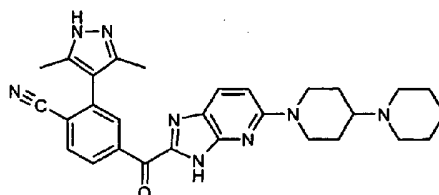
Exemplo 178

(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(piperazin-1-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metanona

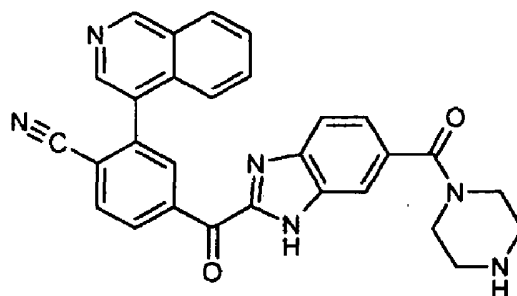


Exemplo 179

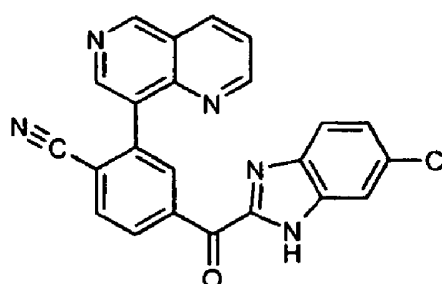
4-(5-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-carbonil)-2-(3,5-dimetil-1 H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

**Exemplo 180**

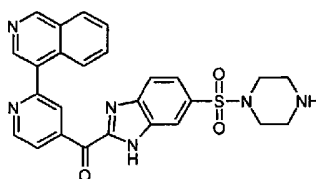
2-Isoquinolin-4-il-4-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-benzonitrilo

**Exemplo 181**

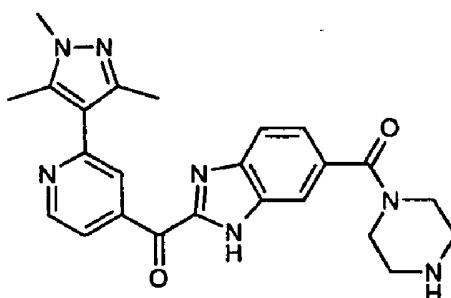
4-(6-Cloro-1 H-benzoimidazole-2-carbonil)-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo

**Exemplo 182**

(2-isoquinolin4-il-piridin4-il)-[6-(piperazin-1-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

**Exemplo 183**

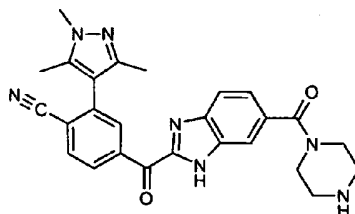
[6-(Piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona



HRMS m/z 444,2167 $(M+H)^+$.

Exemplo 184

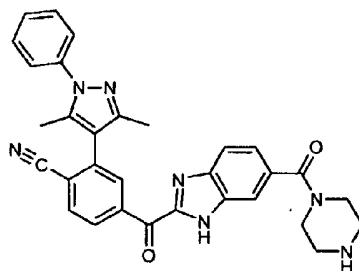
4-[6-(Piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



HRMS m/z 468,2156 $(M+H)^+$.

Exemplo 185

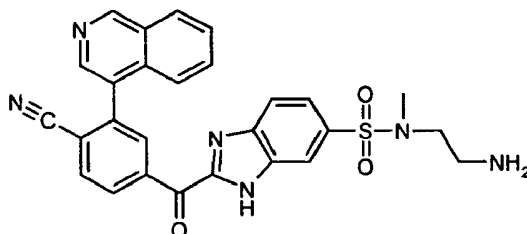
2-(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-4-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo



HRMS m/z 530,2297 ($M+H$)⁺.

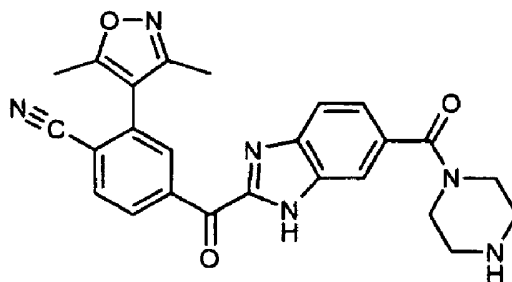
Exemplo 186

(2-amino-etil)-metil-amida do ácido 2-(4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-benzoimidazol-5-sulfônico



Exemplo 187

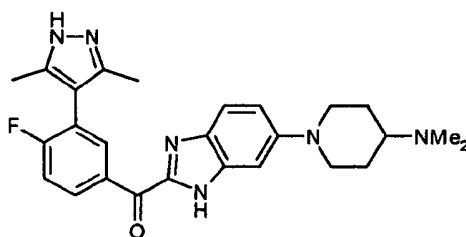
2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4-[6-(piperazine-1-carbonil)-1H-benzoimidazole-2-carbonil]-benzonitrilo



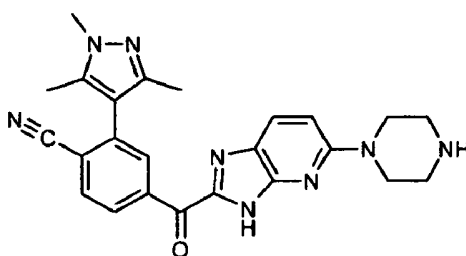
HRMS m/z 455,1842 ($M+H$)⁺.

Exemplo 188

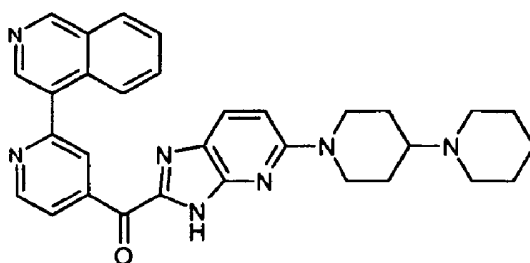
6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-metanona

**Exemplo 189**

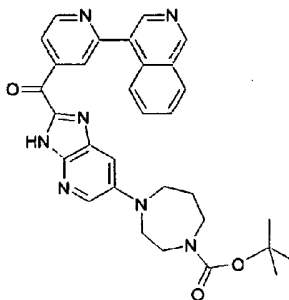
4-(5-Piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

**Exemplo 190**

(5-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

**Exemplo 191**

Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico

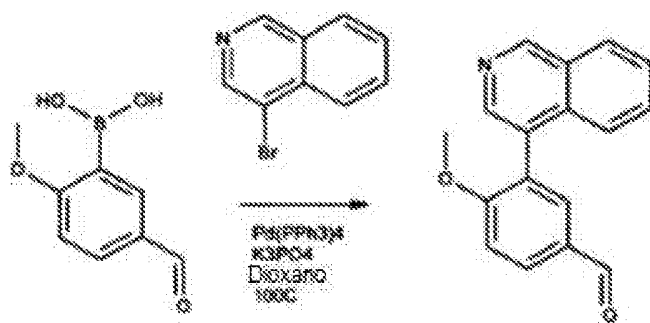


Exemplo 192

[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-fenil)-metanona

Passo 1.

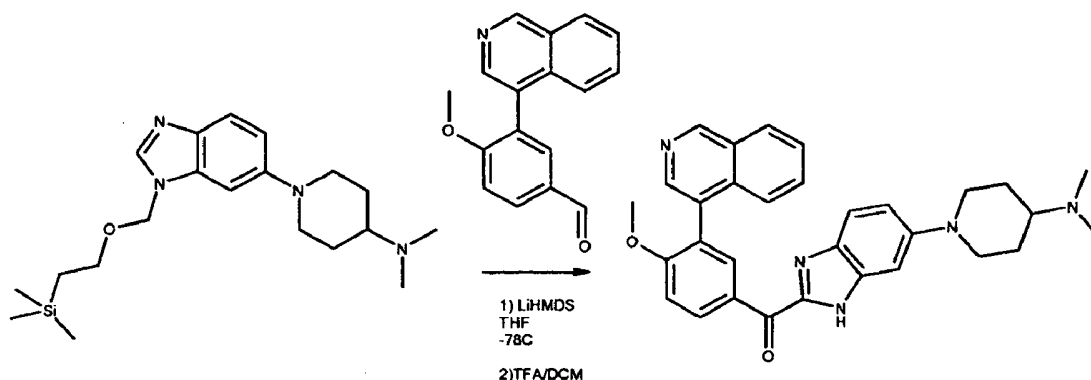
3-Isoquinolin-4-il-4-metoxi-benzaldeído



Num tubo de 50 mL selado, uma mistura de ácido 4-metoxi-benzaldeído-3-borónico (545 mg, 3 mmol), 4-bromoisoquinolina (945 mg, 4,5 mmol) e fosfato de potássio tribásico (1,27 g, 6 mmol) em dioxano foi borbulhada com gás de azoto, depois tratada com tetraquistrifenilfosfina paládio (347 mg, 0,1 eq). A mistura resultante foi aquecida a 120°C em banho de óleo durante 10 h. A mistura de reação foi arrefecida e filtrada através de celite, lavada com diclorometano. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash (EtOAc:heptano) para se obter 3-isoquinolin-4-il-4-metoxibenzaldeído em 97% de rendimento. m/z 264,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Passo 2.

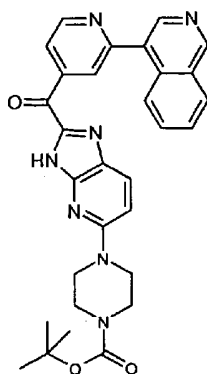
[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1 H-benzoimidazol-2-il]-(3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-fenil)-metanona



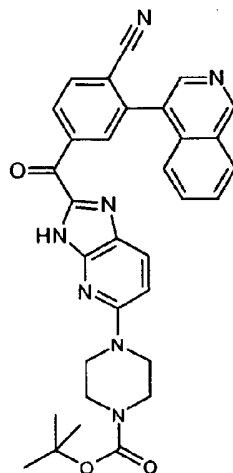
A uma solução arrefecida ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) a 1 M de hexametildissilazano de lítio (0,88 mL, 0,88 mmol) em THF foi adicionado N3,N3-dimetil-N1-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-benzimidazol-5-il]-pentano-1,3-diamina (82 mg, 0,22 mmol) em 1 mL de THF. A solução tornou-se laranja brilhante. Após 5 min, a mistura de reação foi tratada com 3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-benzaldeído (58 mg, 0,22 mmol) em 1 mL de THF. Após 20 minutos, a mistura da reação foi removida do banho frio, diluída com acetato de etilo e lavada com bicarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada in vacuo. O resíduo foi então dissolvido em DCM: TFA. Após 1 hora, a mistura de reação foi concentrada e purificada por HPLC (Deltapak C18, acetonitrilo: ácido trifluoroacético a 0,1%), depois neutralizada utilizando PL-HC03 SPE para se obter 19 mg [6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-fenil)-metanona em rendimento de 17%. m/z 506,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 193

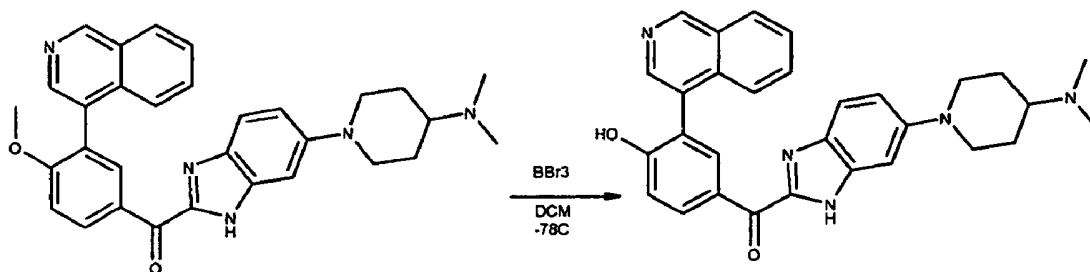
Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridine-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico

**Exemplo 194**

Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(4-ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico

**Exemplo 195**

[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-hidroxi-3-isoquinolin-4-il-fenil)-metanona

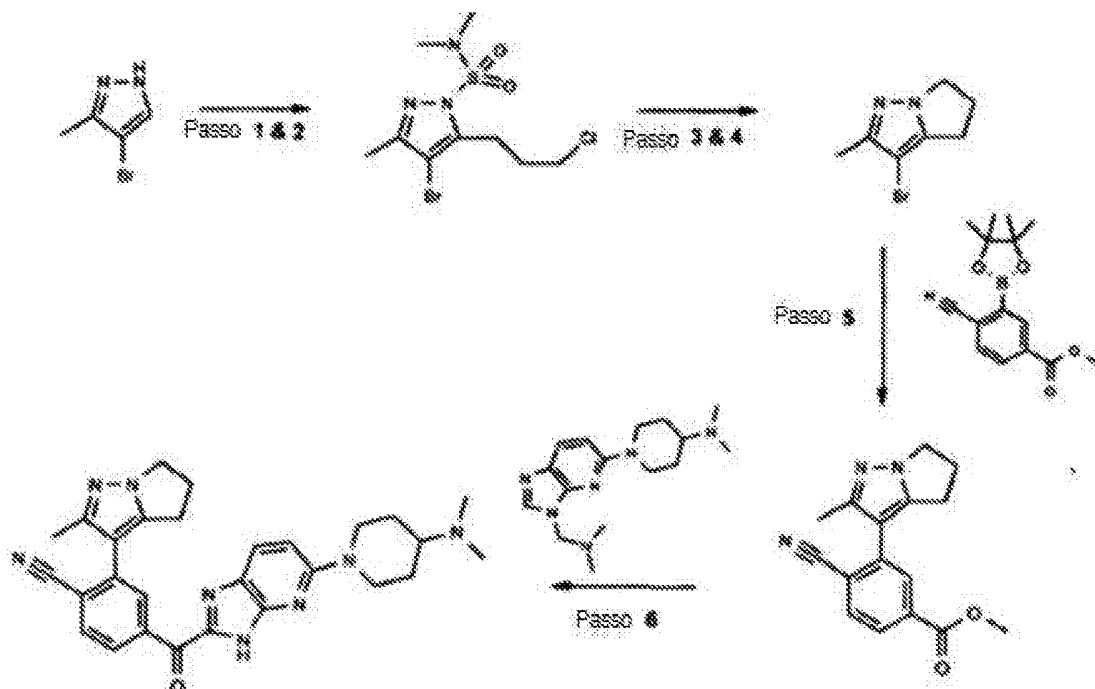


A uma solução arrefecida (-78 °C) de [6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-fenil)-metanona (6 mg, 0,012 mmol) em

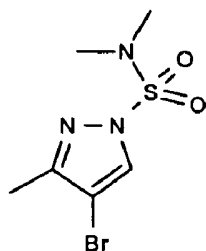
diclorometano (6 mL) foi adicionado tribrometo de boro (0,118 mL, 10 eq) gota a gota, resultando numa solução de cor amarela brilhante. A mistura de reação foi deixada aquecer, diluída com solução de cloreto de amônio saturada, e extraída com diclorometano. Os orgânicos foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e purificada por HPLC (Deltapak C18, acetonitrilo: ácido trifluoroacético a 0,1 %), depois neutralizada utilizando PLHCO3 SPE para se obter 1 mg de [6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-hidroxi-3-isoquinolin4-il-fenil)-metanona em rendimento de 20%. MS m/z 492,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 196

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-carbonil]-2-(2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-benzonitrilo

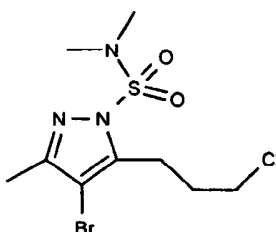


Passo 1: Dimetilamida do ácido 4-Bromo-3-metil-pirazol-1-sulfônico



A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60% de óleo mineral, 1,5 g, 37,3 mmol) em DMF (30 mL) a 0 °C foi adicionada gota a gota ao longo de 15 m uma solução de pirazol 4-bromo-3-metílico (5,0 g, 31 mmol) em DMF (30 mL). Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi arrefecida para 0 °C e uma solução de cloreto de dimetil-sulfonilo (4,5 g, 31 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionada gota a gota ao longo de 15 m. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 3 h antes de se extinguir com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura de reação extinta foi extraída com heptano e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica de fase normal, começando com 5 % de EtOAc em heptano durante 10 minutos e depois aumentando para 50% de EtOAc em heptano durante 20 minutos para dar o produto desejado como um óleo amarelo claro (8,0 g, 30,0 mmol), MS m / z 270,3 $(\text{M}+\text{H})^+$.

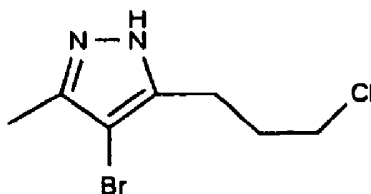
Passo 2: Dimetilamida do ácido 4-Bromo-5-(3-cloro-propil)-3-metil-pirazol-1-sulfónico



A uma solução de dimetilamida do ácido 4-bromo-3-metil-pirazol-1-sulfónico (6,7 g, 25 mmol) em éter dietílico (75 mL) foi adicionado gota a gota a -78 °C, sob N_2 , fenil-

lítio (1,8 M, 14,6 mL, 26,3 mmol) em éter dibutílico. Depois de se aquecer para 0 °C durante 15 m, a mistura de reação foi re-arrefecida a -78 °C e uma solução de 3-cloro-iodopropano (15,3 g, 75 mmol) em 20 mL de THF foi adicionada gota a gota. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 3 h antes de se extinguir com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura de reação extinta foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica de fase normal, começando com 5% de EtOAc em heptano durante 10 minutos e depois aumentando para 50% de EtOAc em heptano durante 20 minutos para dar o produto desejado como um óleo transparente (3,85 g, 11,2 mmol), MS m/z 346,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

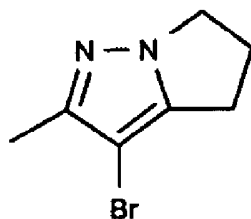
Passo 3: 4-Bromo-5-(3-cloro-propil)-3-metil-1H-pirazol



A uma solução de dimetilamida do ácido 4-bromo-5-(3-cloro-propil)-3-metil-pirazol-1-sulfónico (3,85 g, 11,2 mmol) em MeOH (50 mL) a 0 °C foi adicionado HCl a 6 N (50 mL). A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta por adição de NH_4OH concentrado até um pH de 8 ter sido obtido. Depois de se concentrar para remover o MeOH, a solução de reação remanescente foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica de fase normal, começando com 10 % de EtOAc em heptano durante 5 minutos e depois aumentando para 100% de EtOAc ao longo de 40 m para se obter o produto

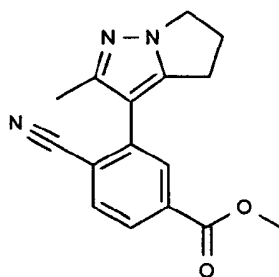
desejado como um óleo transparente (2,42 g, 10,2 mmol). MS m/z 239,3 (M+H)⁺.

Passo 4: 3-Bromo-2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol



A uma solução de 4-bromo-5-(3-cloro-propil)-3-metil-1H-pirazol (2,42 g, 10,2 mmol) em álcool isopropílico (35 mL) foi adicionado KOH (0,86 g, 15,3 mmol) dissolvido em água (7 mL). A reação foi aquecida a refluxo durante 4 h. Após arrefecimento, a reação foi parcialmente concentrada, diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo claro como o produto desejado (1,01 g, 5,0 mmol). MS m/z 203,4 (M+H)⁺.

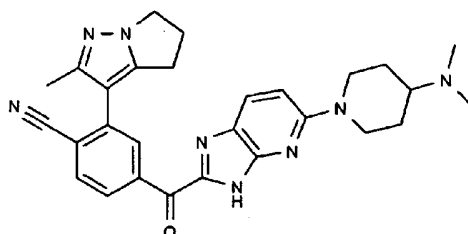
Passo 5: Éster metílico do ácido 4-ciano-3-(2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol-3-il)-benzoico



Numa garrafa de selada à pressão, uma suspensão de 3-bromo-2-metil-5,6-di-hidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol (1,01 g, 5,0 mmol), éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (1,8 g, 6,25 mmol), e K₃PO₄ (2,65 g, 12,5 mmol) em dioxano (50 mL) foi desgaseificada por borbulhamento de N₂ durante 30 m à

temperatura ambiente. Após a adição de paládio de tetraquis(trifenilfosfina) (0,58 g, 0,5 mmol) o balão de reação foi selado e o conteúdo aquecido a 95 °C durante 5 h. Após o arrefecimento a mistura de reação foi diluída várias vezes com EtOAc, e lavada com NaHCO₃ aquoso diluído e depois com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica de fase normal, começando com 100 % de DCM durante 5 min e, em seguida, aumentando para 10 % MeOH em DCM ao longo de 25 m para se obter o produto desejado como um sólido amarelo (0,70 g, 2,49 mmol). MS m/z 282,5 (M+H)⁺.

Passo 6: 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol-3-il)-benzonitrilo

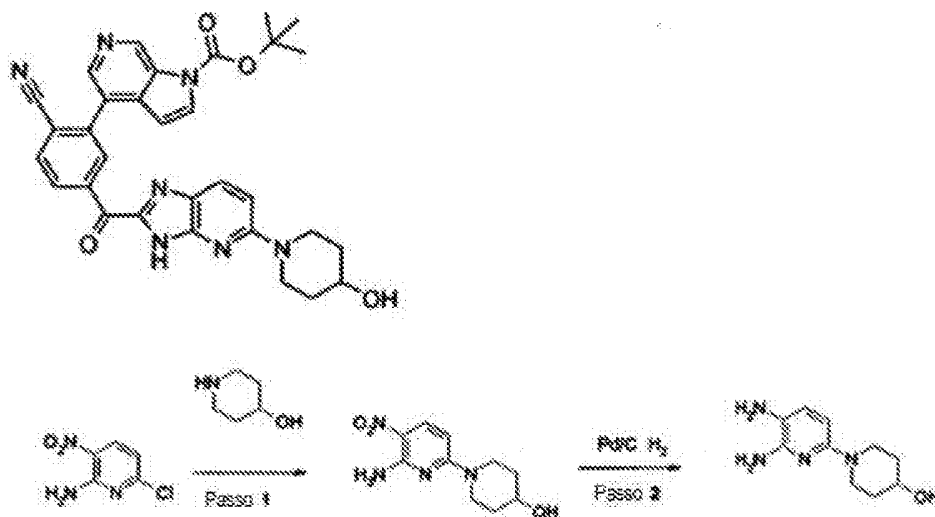


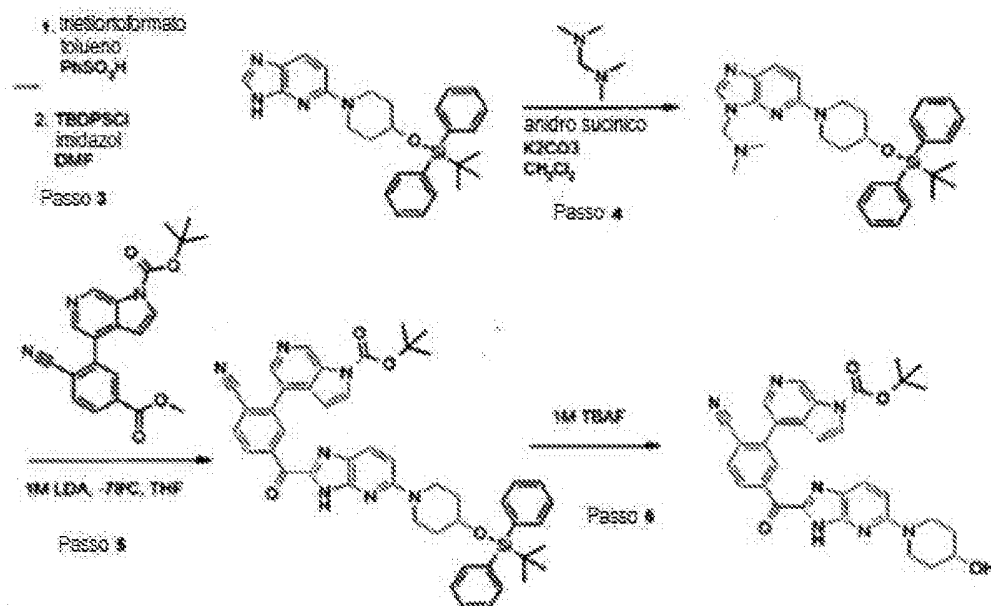
A uma solução de [1-(3-dimetilaminometil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina (0,36 g, 1,2 mmol) em THF (5 mL) a -78 °C sob N₂ foi adicionada gota a gota, uma solução recentemente preparada de diisopropilamina de lítio (1M, 1,5 mL, 1,5 mmol) em THF. Depois de 10 m a -78 °C, uma solução de éster metílico do ácido 4-ciano-3-(2-metil-5,6-di-hidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol-3-il)-benzóico (0,28 g, 1,0 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a -78 °C sob N₂ durante 15 m, antes de se extinguir com uma solução 1:1 de ácido acético e água (2 mL). Após aquecimento até à temperatura ambiente, a reação extinta foi diluída várias

vezes com EtOAc e lavada com NH_4OH diluído seguido por salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. Após purificação do produto bruto por HPLC de fase reversa, o produto foi neutralizado com Na_2CO_3 aquoso obtendo-se o produto desejado como um sólido de cor laranja (50 mg, 0,10 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0 ppm 1,32-1,44 (m, $J = 12,00, 11,81, 11,81, 3,79$ Hz, 2 H) 1,85 (d, $J = 10,61$ Hz, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,33-2,46 (m, 1 H) 2,53-2,63 (m, 2 H) 2,89-3,02 (m, 4 H) 4,43 (d, $J = 13,14$ Hz, 2 H) 7,04 (d, $J = 9,09$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J = 9,09$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H) 8,36 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H); MS m / z 495,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO 197 - intermediário

Éster terc-butílico do ácido 4-{2-ciano-5-[5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-fenil}-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico





Passo 1: A uma solução de 2-cloro-5-nitroanilina (15,0 g, 87mmol) e 4-hidroxipiperidina (9,0 g, 89 mmol, 1,0 eq) em acetonitrilo (200 mL) foi adicionado em uma porção carbonato de potássio (20g, 145mmol, 1,7 eq). A pasta foi agitada a 50 °C durante 16 horas, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante recolhido em CH₂Cl₂ e água (100 mL) e foi dividido. As camadas foram separadas e o extrato da camada aquosa com CH₂Cl₂ (2x100 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), e concentradas num sólido amarelo que foi adicionalmente **triturado com acetonitrilo dando** 6'-Amino-5'-nitro-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol como um sólido amarelo (16,9 g, 71,2mmol, 82%). MS(ESI) *m/z* 239,1 (M+H)⁺.

Passo 2: A um frasco de Parr foi adicionado 6'-Amino-5'-nitro-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (10,0 g, 42,0 mmol) (Passo 1), 10 % Pd/C (2,5 g) e MeOH (100 mL). O frasco foi pressurizado para 50 psi com H₂ durante 12 h, com agitação. Os conteúdos do frasco foram filtrados através de Celite e o filtrado (verde-escuro) foi

concentrado para se obter 5',6'-diamino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol como um sólido roxo escuro (8,90g, 39,7mmol, 95%). MS(ESI) m/z 209,2 (M+H)⁺.

Passo 3: A uma suspensão com agitação de 5',6'-diamino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (8,90g, 39,7mmol) e ácido p-toluenossulfônico (1,63 g, 8,55mmol, 0,2 eq) em tolueno foi adicionado ortoformato de trietilo (21,5 mL, 129mmol, 3,0 eq) em duas porções. A primeira (11 mL) foi adicionada de um modo gota a gota rápido, a mistura foi agitada durante 16 h a 100 °C. Metanol (10 mL) foi adicionado seguido pela porção final de ortoformato de trietilo (10,5 mL) e a reação foi agitada mais 1 hora a 110 °C. A solução foi arrefecida e concentrada até se obter um sólido escuro. O sólido resultante foi triturado a partir de acetonitrilo/água (20:1) dando 6,0 g de benzimidazol na forma de um pó castanho. O benzimidazol (5,72 g, 26,2mmol) foi dissolvido em DMF (100 mL) e imidazol (3,75 g, 55,1mmol, 2,1 eq) seguido por terc-butil-difenilsililcloreto (15,0 mL, 58,4mmol, 2,2 eq) foram adicionados e a reação foi agitada durante 16 horas a 23 °C. A reação foi extinta com uma solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e, em seguida, diluída (100 mL) com água. EtOAc (500 mL) foi adicionado e as camadas particionadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia, eluindo com EtOAc/heptano dando o produto desejado como um óleo, que foi precipitado em acetona para dar origem a 5-[4-(terc-butil-difenilsilaniloxy)-piperidin-1-il]-3H-imidazo [4,5-b]piridina como um sólido laranja (4,75 g, 10,4 mmol, 40%). MS(ESI) m/z 457,3 (M+H)⁺.

Passo 4: A uma solução de 5-[4-(terc-butil-difenil-silani-loxi)-piperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (4,65 g, 10,2 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,60 g, 11,6 mmol, 1,1 eq), anidrido succínico (1,15 g, 11,5 mmol, 1,1 eq) e N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (1,6 mL, 11,7 mmol, 1,1 eq) e a suspensão resultante foi agitada durante 16 horas a 23 °C. A reação foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com NaOH a 20% (50 mL), água, seca sobre Na₂SO₄, e concentrada para se obter {5-[4-(terc-butil-difenil-silani-loxi)-piperidin-1-il]-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil}-dimetil-amina em óleo de laranja (5,13 g, 9,89 mmol, 97 %). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz), 4H), 7,42 (m, 6H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2H), 4,01 (sept, 1 H), 3,91 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 1,68-1,78 (m, 4H), 1,10 (s, 9H).

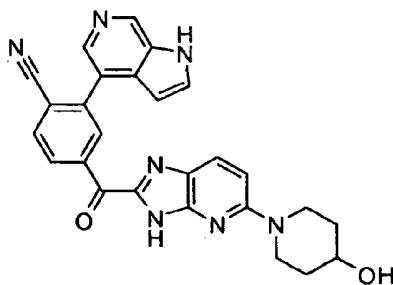
Passo 5: A uma solução de {5-[4-(terc-butil-difenil-silani-loxi)-piperidin-1-il]-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil}-dimetil-amina (574mg, 1,12 mmol) e éster terc-butílico do ácido 4-(2-ciano-5-metoxicarbonil-fenil)-pirrolo[2,3-c]-priridin-1-carboxílico (474mg, 1,26 mmol, 1,1 eq) (**Passo 1 Exemplo 140**) em THF (0,1 M), arrefecido a -78 °C, adicionou-se lentamente 1 M de LDA (2 mol eq). Após 1 hora, a mistura de reação foi extinta com 50% de ácido acético em água (0,25 vol.) a -78 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi concentrada para remover a maior parte de THF. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 mL) e basificado com hidróxido de amónio aquoso (30 %) até pH > 8. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada in vacuo. O resíduo foi então purificado por trituração a partir de acetonitrilo obtendo-se o éster terc-butílico do ácido 4-

(5-{5-[4-(tert-Butil-difenil-silaniloxy)-piperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil}-2-ciano-fenil)-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxílico como um sólido vermelho (900 mg, 1,01 mmol, 90 %). MS(ESI) m/z 802,7 (M+H)⁺.

Passo 6: A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(5-{5-[4-(tert-Butil-difenil-silaniloxy)-piperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil}-2-ciano-fenil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico em THF (0,2 M) foi adicionado TBAF a 1M de solução em THF a 23 °C. Após 24 horas, a reação foi xetinta com uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc (3x), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas num sólido vermelho. O produto em bruto foi purificado utilizando-se cromatografia por eluição com misturas de MeOH/DCM para dar o éster terc-butílico do ácido 4-{2-Ciano-5-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbonil]-fenil}pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico como um sólido vermelho-alaranjado (420 mg, 0,738mmol, 66 %). MS(ESI) m/z 564,5 (M+H)⁺.

Exemplo 198

4-[5-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-3 H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

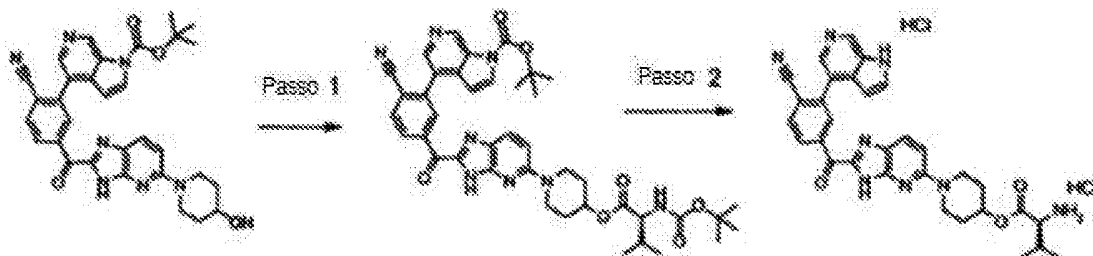


A reação para a desproteção de terc-butildifenilsililo foi realizada como no Passo 6 do Exemplo A (430 mg, 0,536mmol)

com TBAF a 1M em THF (2,1 mL, 4 eq), todos em THF (0,05 M). Após purificação, o sólido resultante foi tomado em DCM e à solução adicionou-se HCl 4M em dioxano (2,0 mL, 15eq) a 23 °C e a solução foi agitada durante a noite, tempo durante o qual se formou um precipitado nas paredes do frasco. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e o sólido resultante foi lavado com CH₂Cl₂. O sólido foi retomado em água e basificado para um pH = 10 com NaOH 1 M, a fase aquosa foi extraída com 20% IPA/CH₂Cl₂ (3x), as fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas, e concentradas num sólido vermelho (90 mg, 0,184mmol, 34%). MS(ESI) *m/z* 564,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,5 (br s, 1H), 11,9 (s, 1H), 8,89 (s, 1 H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,95 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,63 (br s, 1H), 4,72 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Exemplo 199

Éster do ácido (S)-2-Amino-3-metil-butítico-1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il



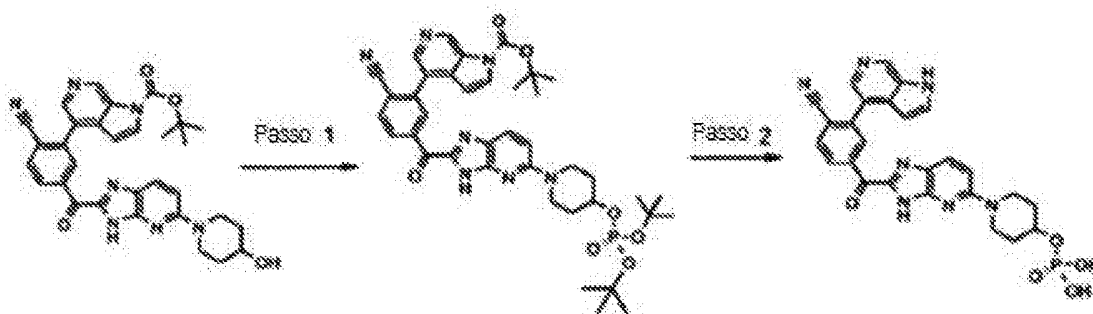
Passo 1: Utilizando o **Exemplo A** como material de partida (100mg, 0,177mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (70 mg, 0,365mmol, 2,0 eq), Boc-L-Valina (155 mg, 0,713, 4,0eq), e 4-dimetilamino-piridina (5 mg, 0,041 mmol, 0,2 eq) foram

adicionados a um recipiente de reação em CH_2Cl_2 (5 mL) a 23 °C. À reação foi adicionada base de Hunig (0,250mL, 1,43 mmol, 8,0eq) e a mistura de reação foi agitada durante 24 horas a 23 °C. A reação foi extinta depois da adição de água (5 mL) e particionada. A fase orgânica foi lavada com KHSO_4 a 5%, seguido por 1/2 saturado NaHCO_3 e água, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se num sólido cor de laranja. O material foi utilizado sem mais purificação (60 mg, 0,079mmol, 44 %). MS (ESI) m/z 763,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Passo 2: A uma solução agitada do passo 1 em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado gota a gota, HCl a 4M em dioxano a 23 °C. Após 16 h a reação foi concentrada sob pressão reduzida dando o produto desejado como o sal di-cloridrato. MS (ESI) m/z 563,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 9,26 (1 H, s), 8,92 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3 Hz, 1 H), 5,31 (br s, 1 H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,10 (m, 6H).

Exemplo 200

éster do ácido fosfórico mono-(1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il).



Utilizando o **Exemplo A** como material de partida (250mg, 0,444mmol), em CH₂Cl₂ anidro foi adicionado, em sucessão, di-terc-butil-dietilfosforamidite (0,411 mL, 1,33 mmol, 3,0 eq), e tetrazol (0,45 M em Acetonitrilo, 2,96 mL, 3,0 eq) a 23 °C. Após 30 minutos, a reação foi arrefecida a 0 °C e 30 % de H₂O₂ (0,906mL, 8,87mmol, 20 eq) foi adicionado gota a gota. Após 45 minutos adicionais, a reação foi extinta com uma solução saturada de NaS₂O₃ (3 mL) a 0 °C e a reação foi agitada vigorosamente durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ e água, as camadas separadas e particionadas. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca (Na₂SO), filtrada, e concentrada. O produto bruto foi triturado a partir de Acetonitrilo, filtrado, em seguida, purificado por cromatografia, eluindo com MeOH/CH₂Cl₂ dando o éster terc-butílico do ácido 4-(2-ciano-5-{5-[4-(di-terc-butoxifosforiloxi)-piperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil}-fenil)-pirrolo-[2,3-c]piridin-1-carboxílico como um sólido cor de laranja (194 mg, 0,254mmol, 58 %). HRMS m/z 756,3310 (M+H)⁺.

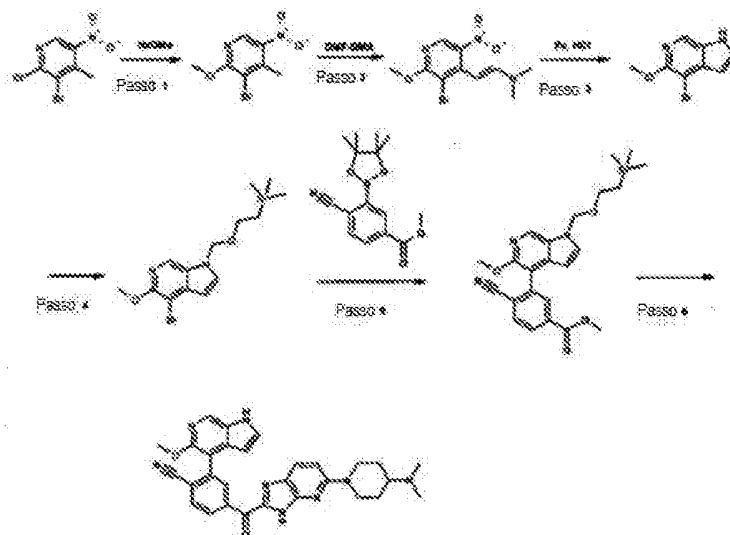
Passo 2: A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(2-ciano-5-{5-[4-(di-terc-butoxy-fosforiloxi)-piperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil}-fenil)-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico (100 mg, 0,132mmol) (Passo 1) em CH₂Cl₂ anidro (5 mL) a 0 °C, foi adicionado HCl 4 M em dioxano (0,331 mL, 1,32 mmol, 10 eq) e a solução aquecida a 23 °C e agitada durante 16hr. A suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida para dar o éster do ácido fosfórico mono-(1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il) como um sólido vermelho-alaranjado (75 mg, 0,122mmol, 92 %). HRMS m/z 544,1523 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9,24 (1H, s), 8,90 (s,

1H), 8,81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 3Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Exemplo 201

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(5-metoxi-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

Esquema Sintético



Passo 1: A uma solução de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (5,00 g, 19,9mmol) em metanol anidro foi adicionada uma solução metanólica a 25 % de NaOMe (10,7mL, 2,5 eq). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, originando um sólido. Água (100 mL) foi adicionada ao frasco e o frasco foi sonicado durante 5 minutos. O precipitado foi filtrado e lavado com água (50 mL) para dar um pó bege. O licor mãe aquoso foi extraído com EtOAc (1x), a fase orgânica lavada com salmoura, e seca. Os dois sólidos foram combinados dando 3-bromo-2-

metoxi-4-metil-5-nitropiridina (2,75 g, 10,6 mmol, 53 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Passo 2: A uma solução de 3-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitropiridina (3,00 g, 12,1 mmol) em DMF (0,6 M) foi adicionado através de uma seringa N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (3,0 mL, 22,4 mmol, 1,8 eq) de um modo gota a gota rápido. A solução foi aquecida durante 2 horas a 90 °C, arrefecida a 23 °C, depois diluída com acetato de etilo (200 mL). A mistura de reação lavada foi lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4), e concentrada originando [(E)-2-(3-Bromo-2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-vinil]-dimetil-amina como um sólido vermelho que foi utilizado sem purificação adicional (3,45 g, 10,9 mmol, 89 %). MS(ESI) m/z 304,2 ($\text{M}+2\text{H}$)⁺. ^1NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,03 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

Passo 3: Numa suspensão de pó de ferro (1,62 g, 28,9 mmol, 5,5 eq), [(E)-2-(3-Bromo-2-metoxi-5-nitropiridin-4-il)-vinil]-dimetil-amina (1,59 g, 5,27 mmol), e EtOH (0,05 M) foram agitados enquanto se aquecia a 90 °C. Gota a gota, à suspensão foi adicionado HCl concentrado (1,6 mL) e a suspensão foi submetida a refluxo (100 °C) durante 2 horas. A reação foi arrefecida e neutralizada vertendo a mistura de reação em 200 mL de NaOH a 1 N e agitação. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL), as fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura e concentradas num pó de cor bege. O sólido em bruto foi adicionalmente purificado utilizando cromatografia, eluindo com EtOAc/heptano para dar 4-bromo-5-metoxi-1H-pirrólo [2,3-c]piridina como um sólido bege (0,980 g, 4,10 mmol, 78 %). MS(ESI) m/z 229,2 ($\text{M}+2\text{H}$)⁺. ^1NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (br

s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,12 (s, 3H).

Passo 4: A uma suspensão de NaH (0,238 g, 5,95mmol, 1,3 eq, 60 %) em THF a 0 °C foi adicionada uma solução de 4-bromo-5-metoxi-1H-pirrólo [2,3-c]piridina (1,05 g, 4,62mmol) em THF e a solução foi agitada até que não foi observada efervescência (cerca de 5 minutos). À mistura de reação adicionou-se (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (1,00mL, 5,64mmol, 1,2 eq) e a solução foi aquecida a 23 °C e agitada durante 16 horas. A reação foi extinta com uma solução saturada de NaHCO₃ (aq) e a maior parte do THF foi removida sob pressão reduzida. A camada aquosa foi dividida entre EtOAc (100 mL), a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca, e concentrada. A reação em bruto foi purificada utilizando cromatografia eluindo com 20% EtOAc/heptano para dar 4-bromo-5-metoxi-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H pirrólo [2,3-c]piridina como produto cristalino bege (0,950g, 2,53mmol, 55%). MS(ESI) m/z 359,2 (M+2H)⁺. ¹NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 0,6 Hz 1H), 8,36 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 3,2 Hz, 0,6 Hz, 1 H), 5,51 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 5: Uma mistura de 4-bromo-5-metoxi-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-c]piridina (0,940g, 2,63 mmol), éster metílico do ácido 4-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico **(Exemplo 140 Passo 1 material de partida)** (0,840g, 2,93 mmol, 1,1 eq), bis (di-terc-butil-(4-dimetilaminofenil)-fosfina)-di-cloropaládio (II) (0,046 g, 0,066mmol, 2 mol%), e fosfato de potássio tribásico (1,12 g, 5,26mmol, 2 eq) numa 10:1 mistura de dioxano e água, foi aquecida a 80 °C

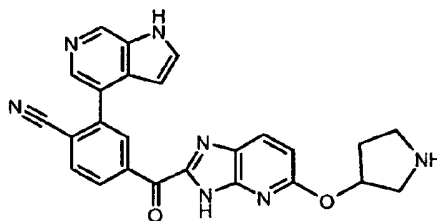
durante 2,5 horas. A reação foi arrefecida até 23 °C, decantou-se o conteúdo para um funil de separação e o resíduo do recipiente foi lavado com grandes quantidades de acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, secou-se (Na₂SO₄), e concentrou-se. A mistura em bruto foi adicionalmente purificada por cromatografia eluinda com 30% de EtOAc/heptano para dar o éster metílico do ácido 4-ciano-3-[5-metoxi-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-benzoico como um sólido amorfo amarelo (0,790g, 1,81 mmol, 69 %). MS(ESI) m/z 438,4 (M+H)⁺. ¹NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 6: A uma solução de -78 °C de éster metílico do ácido 4-ciano-3-[5-metoxi-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-benzóico (125 mg, 0,285mmol, 1,05 eq) e dar [1-(3-dimetilaminometil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina (**Passo 2 do produto do Exemplo 140**) (82 mg, 0,271 mmol) em THF (0,05 M) foi adicionado 1 M de diisopropilamida de lítio em THF (2 mol eq) gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 hora, depois extinta com 50% de ácido acético aquoso à temperatura de -78 °C e a solução aquecida a 23 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com 30 % de NH₄OH até aproximadamente um pH 9. A camada bifásica foi separada e a orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), e concentrada. A mistura em bruto foi purificada por trituração com ACN dando 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

carbonil]-2-[5-metoxi-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-benzonitrilo como um sólido amarelo. Este material foi recolhido em CH₂Cl₂ anidro (0,03 M) e HCl a 4M em dioxano (0,250mL, 10 eq) gota a gota. Após 48 horas, o solvente foi removido e o sólido escuro foi tomado em água e neutralizado com NaHCO₃ saturado, resultando em um precipitado vermelho. O precipitado foi extraído com CH₂Cl₂, a camada orgânica seca (Na₂SO₄), e concentrada originando 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(5-metoxi-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo como um sólido vermelho (20 mg, 0,038mmol, 39%). MS(ESI) *m/z* 551,4 (M+H)⁺. ¹NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,6 (br s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (br s, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 5,62 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 13 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,83 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,37 (m, 2H).

Exemplo 202

4-[5-(Pirrolidin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

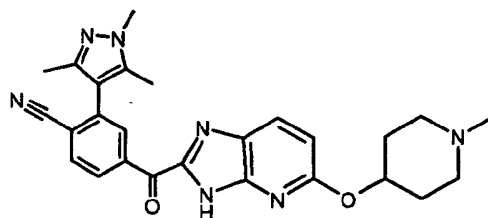


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (*m/z*): calculado 450,1678, observado 450,1684.

Exemplo 203

4-[5-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

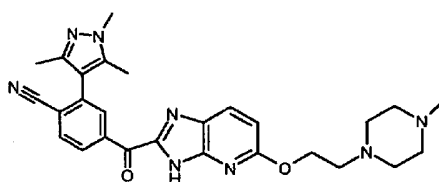


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (m/z): calculado 470,2304, observado 470,2320.

Exemplo 204

4-{5-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil}-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

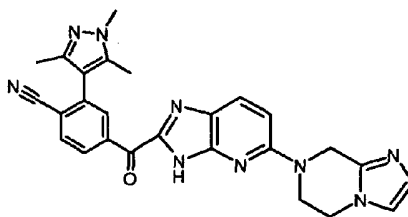


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (m/z): calculado 499,2570, observado 499,2585.

Exemplo 205

4-[5-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

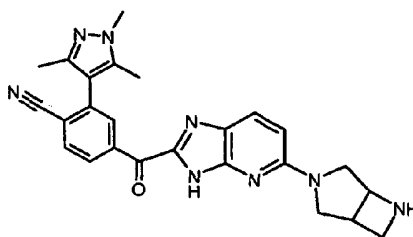


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (m/z): calculado 478,2104, observado 478,2107.

Exemplo 206

4-[5-(3,6-Diaza-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

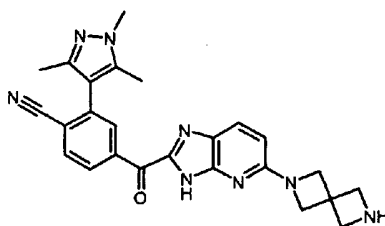


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (m/z): calculado 453,2151, observado 453,2164.

Exemplo 207

4-[5-(2,6-Diaza-spiro[3,3]hept-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

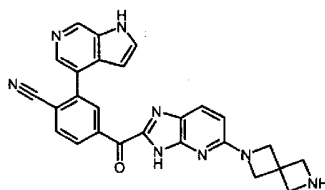


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (m/z): calculado 453,2151, observado 453,2137.

Exemplo 208

4-[5-(2,6-Diaza-spiro[3,3]hept-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

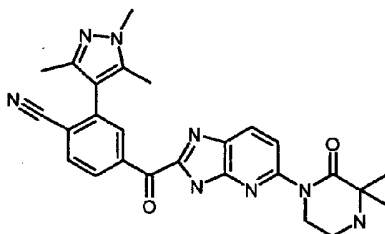


O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

HRMS (m/z): calculado 461,1838, observado 461,1852.

Exemplo 209

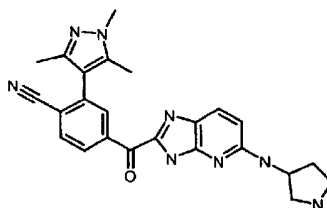
4-[5-(3,3-Dimetil-2-oxo-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

Exemplo 210

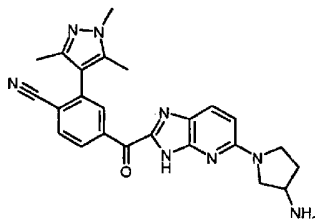
4-[5-(Pirrolidin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

Exemplo 211

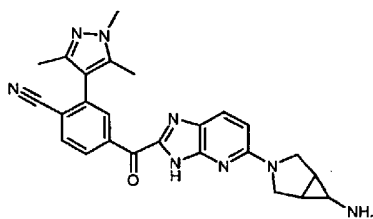
4-[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

Exemplo 212

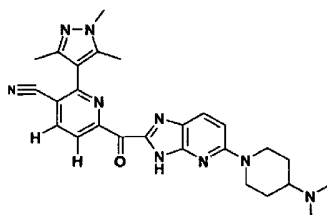
4-[5-(6-Amino-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo



O composto do título foi feito usando métodos tal como descritos acima ou métodos análogos aos mesmos.

Exemplo 213

6-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-nicotinonitrilo



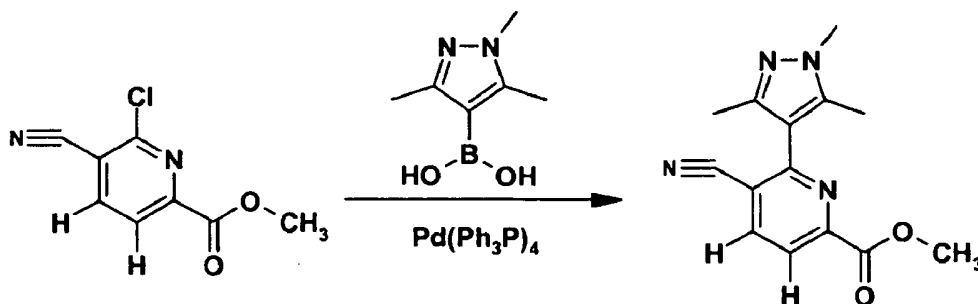
Passo 1: Preparação do éster metílico do ácido 6-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico



O éster metílico do ácido 5-ciano-6-hidroxi-piridina-2-carboxílico é tratado com oxicloreto de fósforo em dimetilformamida, de acordo com métodos conhecidos para dar origem ao éster metílico do ácido 6-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico.

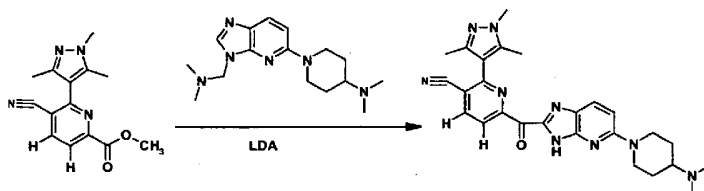
Para referência a métodos que podem ser utilizados para preparar o material de partida, ver Yonezawa, Yasuchika; Konn, Akihito; Shin, Chung-gi. Useful synthesis of 2,3,6-tri- and 2,3,5,6-tetrasubstituted pyridine derivatives from aspartic acid. *Heterocycles* (2004), 63(12), 2735-2746.

Passo 2: Preparação do éster metílico do ácido 5-ciano-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carboxílico



O composto do título pode ser preparado a partir do éster metílico do ácido 6-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico por reação com o ácido 1,3,5-trimetilpirazol-4-il borônico, em condições de reação de Suzuki tal como descrito nos exemplos anteriores.

Passo 3: 6-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-nicotinonitrilo



O composto do título pode ser preparado pela reação do éster metílico do ácido 5-ciano-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carboxílico com di-isopropilamida de lítio, seguido pela [1-(3-dimetil-aminometil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-piperidin-4-il]-dimetil-amina sob as condições de reação descritas nos exemplos anteriores.

Exemplo 214

Ensaio de Atividade Enzimática CDK4/ciclina D1 -Protocolo A

Um ensaio de microtitulação de 384 poços Lance TR-FRET (resolvida no tempo - transferência de energia de fluorescência) foi usado para medições de atividade de CDK4/ciclina D1 quinase. O mesmo ensaio foi usado para a determinação de IC_{50} de inibidores de moléculas pequenas. Em geral, as reações de quinase foram efectuadas em volumes de 30 μ L na solução de reação, contendo o seguinte: 2 μ L de composto (em 20% de DMSO), 18 μ L de CDK4/ciclina D1 em Tampão de Ensaio (HEPES 50 mM, pH 7,5, 5 mM $MgCl_2$, $MgCl_2$ a 2 mM, DTT 1 a mM, 0,05 % de BSA, 0,02 % de Tween-20), 10 μ L da mistura de ATP e pRb152. A mistura de reação final contém o composto (inibidor) com a concentração variando de 0,005-10 M, 2 % de DMSO, 0,3 nM de CDK4/ciclina D1, 175 nM pRb152, e 3 μ M de ATP (Amersham Pharmacia, Cat. n°27-2056-01). Todas as reações foram executadas à temperatura ambiente em 384 poços de placas OptiPlates de fundo plano

branco (Perkin Elmer, Cat. n° 6007290), durante 60 min, em seguida, foram extintas através da adição de 10 µL de EDTA a 120 mM. Os sinais foram capturados por meio da adição de 40 µL da Solução de Detecção contendo o seguinte: Tampão de Detecção (HEPES 50 mM, pH 7,5, EDTA 30 mM, 0,1 % de Triton x-100, 0,05 % de BSA), 70 ng/mL de anti-fosfo-pRb (S780) (Cell Signaling Technology, Cat. n° 9307S), 1 nM de anti-IgG de coelho Lance Eu-W1024 (Perkin Elmer, Cat. n° AD0082), e 20 nM de SureLight™ aloficocianina-estreptavidina (Perkin Elmer, Cat. n° CR130-100). As soluções resultantes foram incubadas à temperatura ambiente durante 2 horas antes de lidos no Leitor Evision Multilabel (Perkin Elmer, Envision 2102-0010). Nota: $IC_{50} < 0,005$ nM ou $IC_{50} > 10$ µM indica que o verdadeiro IC_{50} está fora do intervalo de detecção.

A proteína recombinante CDK4/ciclina D1 utilizada no ensaio de atividade enzimática foi preparada por co-expressão de pDEST10-CDK4 (N-terminal His₆) e vírus pFastBacDual-GST-hcyclinD1 em células Sf21. A proteína sobreexpressa foi purificada por afinidade de Ni-NTA por redução para > 80 % de pureza por HPLC de Dimensionamento.

Os compostos dos Exemplos 49, 50, 66, 73, 79A, 79B, 80-84, 86-90, 92-95, 98, 99, 101, 103, 105-115, 119, 120, 122-126, 129, 133, 135, 137-140, 144-146, 148-152, 155-157, 159, 160, 163-174, 176-189, 207, 209 e 210-212 demonstraram ter valores de IC_{50} inferiores a 10 µM contra CDK4 no ensaio acima.

Os valores de IC_{50} específicos contra CDK4 cinase para compostos representativos de fórmula geral (I) são enumerados na tabela abaixo.

Exemplo	IC₅₀ (mM)	Exemplo	IC₅₀ (mM)
84	0,057	164	0,024
86	0,027	165	0,003
89	0,004	166	0,008
98	0,033	167	0,195
99	0,026	169	0,260
103	0,06	170	0,548
140	0,004	173	0,012
148	0,067	174	0,005
135	0,012	182	0,077
163	0,014	189	0,095

Exemplo 215

Medição da atividade da enzima CDK2, 4 e 6 – Protocolo B

A atividade da enzima CDK pode ser medida utilizando um formato ELISA. Resumidamente, as placas são revestidas com GST-pRb⁷⁶⁹⁻⁹² (preparada em casa), lavada com TBST (100 mM de Tris pH 7,5, 150 mM de NaCl, 0,5 % de Tween-20) e bloqueada com Superblock (Perbio Science, Northumberland). O tampão de ensaio (concentração final: 15 mM de MgCl₂, 50 mM de HEPES, pH 7,4, DTT a 1 mM, EGTA a 1 mM, pH 8,0, 0,02 % de Triton X-100 e 2,5 % de DMSO) e enzima (CDK4-ciclina D1 e CDK2-ciclina D1 ou CDK6) são adicionados a cada poço e a reação foi iniciada com a adição de ATP. As placas são então lavadas com TBST e incubadas durante uma hora com o anticorpo primário (CDK4 e CDK6: Anti-p-Rb Serina 780, New England Biolab, Hitchin, Reino Unido CDK2: p-Rb treonina 821, Biosource, Paisley, Escócia) diluído em Superblock. O

excesso de anticorpo é lavado e as placas são então incubadas com o anticorpo secundário (fosfatase alcalina ligada a anti-coelho (New England Biolab, Hitchin, Reino Unido) durante mais uma hora. Após remoção do excesso de anticorpo secundário, as placas são desenvolvidas utilizando o sistema Attophos (Promega, Southampton, Reino Unido) e a fluorescência lida num leitor de placas Spectramax Gemini (Molecular Devices) com excitação a 450 nm e de emissão de 580nm. Os valores de IC_{50} (a concentração do composto de teste necessária para inibir 50 % da atividade de CDK) podem ser determinados usando uma equação sigmoideal de resposta de dose do Software Prism GraphPad.

Exemplo 216

Medição da atividade da enzima CDK1-Protocolo C

A atividade de CDK1/Ciclina B (Upstate Discovery) pode ser determinada usando um ensaio radiométrico para medir a incorporação de fosfato γ a partir de $\gamma^{33}P$ -ATP em histona H1. As reações de ensaio contendo 20 mM de MOPS pH 7,2, β -glicerofosfato a 25 mM, EDTA a 5 mM, $MgCl_2$ a 15 mM, 45 μ M de $\gamma^{33}P$ -ATP (0,78 Ci/mmol), 0,1 mg/mL de BSA, ortovanadato de sódio a 1 mM, DTT a 1 mM, 0,12 μ g/mL de histona H1 e CDK1/ciclina B são configurados na presença do composto e deixados a prosseguir durante 2 horas. As reações são paradas por adição de excesso de ácido fosfórico e de histona H1 fosforilada é então separado do excesso de ATP numa placa de filtro Millipore MAPH. Após a lavagem, é adicionado líquido de cintilação e as placas contadas num Packard Topcount. Os valores de IC_{50} são calculados como descrito anteriormente.

Exemplo 217**Atividade Anti-proliferativa**

As atividades anti-proliferativas dos compostos da presente invenção podem ser determinadas pela medição da capacidade dos compostos na inibição do crescimento das células numa série de linhas celulares. A inibição do crescimento das células é medida utilizando o ensaio Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). O método baseia-se na capacidade das células viáveis em reduzir a sua resazurina para a sua resorufina de produto fluorescente. Para cada ensaio de proliferação, as células são plaqueadas em placas de 96 poços e são deixadas a recuperar durante 16 horas antes da adição de compostos inibidores durante mais 72 horas. No final do período de incubação, 10% (v/v) de Alamar Blue são adicionados e incubados durante mais 6 horas antes da determinação da fluorescência do produto em 535nm ex/ 590nm em. No caso de células não-proliferativas, as células de ensaio são mantidas em confluência por 96 horas antes da adição de compostos inibidores por mais 72 horas. O número de células viáveis é determinado pelo ensaio Alamar Blue como anteriormente. As linhas celulares podem ser obtidas a partir de ECACC (Coleção Europeia de Culturas de células).

Exemplo 218**Protocolo de Ensaio Celular de JEKO-1**

Este ensaio monitoriza a fosforilação de Rb em Ser780 em células Jeko-1 após o tratamento com um composto de teste. Isso é realizado usando captura ELISA, com Rb4H1 (Sinalização Celular # 9309), como captura de Anticorpos e pRb Ser780 (Sinalização Celular # 9307) como Ab primário.

As células Jeko-1 foram semeadas em placas de 96 poços (Corning # 3598), a uma densidade de 40.000 células/poço em meio RPMI (Gibco #11875-093), 20% de Soro Fetal Bovino (Gibco # 1600-044), 2 mM de L-Glutamina (Gibco #15140-122), 1 % Penicilina/Estreptomicina (Gibco #15140-122). As células incubam durante a noite a 37 °C, 5% de CO₂. As células são de 60 % confluentes em tratamento.

50 ng de anticorpo de captura por poço (Rb (4H1) Mouse mAb (Sinalização Celular # 9309); lotes 4 e 5 estão a uma concentração de 1 mg / mL) obtidos por diluição de 4H1 Ab a 1 µg/mL em DPBS (Gibco # 14190-144). 50 µL/poço é adicionado a uma placa MaxiSorp de 96 poços (Nunc # 442404)

e revestida durante a noite a 4 °C usando agitador. O anticorpo é removido por um movimento súbito da placa. A placa é lavada com 200 µl de TBST (Teknova # 9501). 250 µL/poço de Superblock (em TBS) (Pierce # 37535) é adicionado e incubado durante pelo menos uma hora à temperatura ambiente no agitador, alterando Superblock uma vez depois de 10 minutos ou incubado durante a noite a vários dias a 4 °C.

As placas de diluição são criadas pela adição de 100 µL de composto de teste (10 mM em DMSO) para a linha A, e 75 µL de DMSO para as linhas B-H, depois diluídas em série (por exemplo, 25 µL da linha A para a linha B, 25 µL da linha B para a linha C e etc), conforme descrito abaixo.

Placa de diluição

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Composto A	Composto B	Composto C	Composto D	Composto E	Composto F	Composto G	Composto H				
A	10 mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM				
B	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
C	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625				
D	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156				
E	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039				
F	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010				
G	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002				
H	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO				

198 µL de meio é adicionado a cada poço 1-8 linhas A-H, então 2 µL de estoque de composto adicionado aos 198 µL de meio (diluição 1 em 100). 10 µL de composto diluído é adicionado em triplicado aos poços da placa de células e incubado durante 24 horas.

Placa de células

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Composto A	Composto A	Composto A	Composto B	Composto B	Composto B	Composto C	Composto C	Composto C	Composto D	Composto D	Composto D
10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10uM	10uM	10uM	10uM
2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04
0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM

Na tabela, DM refere-se a dimetilsulfóxido (DMSO)

As células e o sobrenadante são transferidos para uma placa revestida de poli-lisina, na manhã seguinte e deixadas a aderir durante 30 minutos a uma hora antes de aspirar o sobrenadante e de lisá-las. As células são lisadas pela adição de 50 µl de tampão de lise em gelo (tampão de lise

Doriano de 4 mL gelado [25 mL de 1M Tris pH 7,2, 12 mL de NaCl 5M, 1 mL de EDTA 0,5 M, 6 mL de 0,5 M de EGTA, 5 mL de NP40 a 500 mL de dH₂O], 400 µL 10x estoque inibidor de protease [dissolução de um Roche Complete, Mini EDTA livre Cat # 11-836-170-001, Mini tablet em tampão de lise Doriano de 1mL] e 40 µL 100x estoque de cocktail de inibidor da fosfatase [inibidor da fosfatase Calbiochem Set II Cat # 524625]. As células são incubadas em câmara fria a 4 °C durante 5 min em plataforma rotativa e, em seguida, centrifugadas a 1000 rpm durante 5 minutos. O lisado é usado imediatamente ou congelado para uso futuro. A 15 µL de lisado de células por poço é adicionado 35 µL de PBS/10% de Superblock por poço para um volume final de 50 µL. É deixado a ligar durante 2 horas à temperatura ambiente em rotador (ou d/n a 4 °C) e, em seguida, lavado 4x com 250uU por poço de TBST.

50 µL/poço de pRb Ser780 (Sinalização de células # 9307) a 1:1000 em PBS/10 % Superblock é adicionada e, em seguida, incubado durante 1 hora à temperatura ambiente em rotador. Em seguida, lavou-se com 4x 250 250uU TBST.

50uU por poço de HRP de Cabra-anti-coelho (Promega Cat # W401 B) a 1:2500 em PBS/10 % Superblock é então adicionado e incubado durante 30 min à TA no rotador. Em seguida, lavou-se com 4x 250uU TBST.

A detecção é realizada por adição de 50 µL/poço de Ultra TMB ELISA (Pierce # 34028) e incubada durante 5-10 min até que a cor se desenvolva. 50 µL/poço de 2M de ácido sulfúrico é adicionado para parar a reação e a absorvância é lida a 450nm.

O lisado (15 µL) é adicionado ao kit da Invitrogen Rb (total) Human ELISA (SKU # KH00011) e o protocolo de teste é realizado de acordo com as instruções dos fabricantes no kit. pRb para Rb total é normalizado e um valor de IC₅₀ é obtido utilizando Prism.

Exemplo 219

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

(i) Formulação de Comprimidos

Uma composição de comprimido contendo um composto da fórmula (I) é preparada por mistura de 50 mg do composto com 197 mg de lactose (BP) como diluente, e 3 mg de estearato de magnésio como um lubrificante e por compressão para formar um comprimido de forma conhecida.

(ii) Formulação de Cápsulas

Uma formulação de cápsulas é preparada por mistura de 100 mg de um composto da fórmula (I) com 100 mg de lactose e enchimento da mistura resultante em cápsulas de gelatina dura opacas normalizadas.

(iii) Formulação Injetável I

Uma composição parentérica para administração por injeção pode ser preparada por dissolução de um composto da fórmula (I) (por exemplo, na forma de sal) em água, contendo 10% de propileno glicol para dar uma concentração de composto activo de 1,5% em peso. A solução é então esterilizada por filtração, enchida numa ampola e selada.

(iv) Formulação Injetável II

Uma composição parentérica para injeção é preparada por dissolução em água de um composto de fórmula (I) (por

exemplo, na forma de sal) (2 mg/mL) e manitol (50 mg/mL), filtração estéril da solução e enchimento em frascos ou ampolas seláveis de 1 mL.

(v) Formulação Injetável III

A formulação para administração i.v. através de injeção ou infusão pode ser preparada por dissolução do composto da fórmula (VI) (por exemplo, na forma de sal) em água a 20 mg/mL. O frasco é então selado e esterilizado por autoclivagem.

(vi) Formulação Injetável IV

A formulação para administração i.v. através de injeção ou infusão pode ser preparada por dissolução do composto da fórmula (I) (por exemplo, na forma de sal) em água contendo um tampão (por exemplo, 0,2M de acetato a um pH de 4,6) a 20mg/mL. O frasco é então selado e esterilizado por autoclivagem.

(vii) Formulação de injeção subcutânea

Uma composição para administração subcutânea é preparada por mistura de um composto da fórmula (I) com óleo de milho de grau farmacêutico para se obter uma concentração de 5 mg/mL. A composição é esterilizada e enchida num recipiente apropriado.

(viii) Formulação Liofilizada

As aliquotas do composto formulado da fórmula (I) são colocadas em frascos de 50 mL e são liofilizadas. Durante a liofilização, as composições são congeladas utilizando um protocolo de congelação de um só passo em (-45 °C). A temperatura é elevada para -10 °C para recozimento e, em

seguida reduzida para o congelamento a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguindo-se a secagem primária a $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante cerca de 3400 minutos, seguido por uma secagem secundária com passos de aumento da temperatura para $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. A pressão durante a secagem primária e secundária é de 80 millitor.

(ix) Formulação de solução sólida

O composto de fórmula (I) é dissolvido em diclorometano / etanol (1:1) a uma concentração de 5 a 50% (por exemplo 16 ou 20 %) e a solução é seca por pulverização utilizando as condições correspondentes às estabelecidas na tabela abaixo. Os dados apresentados na tabela incluem a concentração do composto de Fórmula (I), e as temperaturas de entrada e de saída do secador por aspersão.

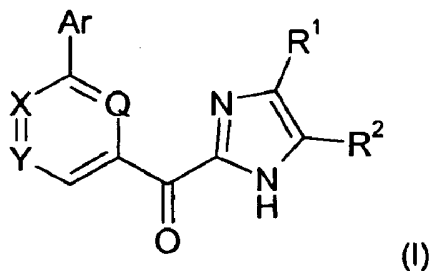
sol. Cons. p/vol	Temperatura de entrada	Temperatura de saída
16%	140 $^{\circ}\text{C}$	80 $^{\circ}\text{C}$
16%	180 $^{\circ}\text{C}$	80 $^{\circ}\text{C}$
20%	160 $^{\circ}\text{C}$	80 $^{\circ}\text{C}$
20%	180 $^{\circ}\text{C}$	100 $^{\circ}\text{C}$

Uma solução sólida do composto de fórmula (I) e PVP podem ser enchidas diretamente em cápsulas de gelatina dura ou HPMC (hidroxipropilmetilcelulose), ou ser misturadas com excipientes farmacologicamente aceitáveis tais como agentes de volume, agentes de deslizamento ou agentes de dispersão. As cápsulas podem conter o composto de fórmula (I) em quantidades de entre 2).

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula (I):



ou um seu sal, tautómero, solvato ou N-óxido;
em que:

Q é CH ou N;

X é N, N^+-O^- ou CR^3 ;

Y é N, N^+-O^- ou CR^{3a} ;

R^1 e R^2 são selecionados independentemente a partir de hidrogénio; halogéneo; ciano; hidroxilo; alquilo C_{1-8} ; alcóxilo C_{1-8} ; alquênilo C_{2-8} ; alquinilo C_{2-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; cicloalquênilo C_{2-8} ; arilo; heterociclilo; heteroarilo; OR^5 ; $C=OR^5$; $C(=O)OR^5$; $OC=OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R^7)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; em que as porções de alquilo C_{1-8} , alcóxilo C_{1-8} , alquênilo C_{2-8} e alquinilo C_{2-8} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{11} ; e o cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquênilo C_{2-6} , arilo, heterociclilo e heteroarilo são, cada um, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

n é 0, 1 ou 2;

m é 0, 1, 2 ou 3;

ou R^1 e R^2 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, ligam-se para formar um anel aromático ou não aromático de 4 a 7 membros, em que o referido anel aromático ou não aromático contém 0, 1 ou 2 membros de

anel de heteroátomo selecionados a partir de O, N e S, em que o anel aromático ou não aromático é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ;

R^3 é selecionado a partir de hidrogénio; hidroxí; halogéneo; ciano; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $OC(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R^7)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo de 5 ou 6 membros; e heteroarilo de 5 ou 6 membros;

R^{3a} é selecionado a partir de hidrogénio; halogéneo; ciano; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $OC(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R^7)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo de 5 ou 6 membros; e heteroarilo de 5 ou 6 membros; em que, em R^3 e R^{3a} , as porções de alquilo C_{1-6} , alcóxilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} e alquinilo C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{11} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-6} , arilo de 5 ou 6 membros e heteroarilo de 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^5 é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo;

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo; ou NR^7R^8 forma um anel não aromático de quatro a sete membros contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo; heteroarilo; e heterociclilo; ou NR^9R^{10} forma um anel não aromático de quatro a sete membros contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{12} ;

em que, em R^5 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , a porção de alquilo C_{1-8} é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes R^{11} ;

e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo e heterociclilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{12} ;

R^{11} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; =O; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquenilo C_{3-6} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo;

R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogéneo; ciano; =O; hidroxilo; $-O-P(O)(OH)_2$; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquenilo C_{3-6} ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -O-arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ -heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ -O-heterociclilo;

em que, em R^{11} e R^{12} , as porções de alquilo C_{1-6} , alcóxido C_{1-6} , alquênido C_{2-6} e alquínido C_{2-6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{14} ; e as porções de cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquênido C_{3-6} , arilo, heterociclilo e heteroarilo são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes R^{15} ;

R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio; ciano; hidróxido; $=O$; um óxido (quando R^{13} está ligado a N ou S); um dióxido (quando R^{13} está ligado a S); alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alcóxido C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquênido C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alquínido C_{2-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; cicloalquênido C_{3-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ arilo; $-(CH_2)_m-O$ -arilo; $-O-(CH_2)_m$ -arilo; $-(CH_2)_m$ -heterociclilo; $-O-(CH_2)_m$ heterociclilo; e $-(CH_2)_m$ O-heterociclilo, em que o arilo ou o heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; e

Ar é selecionado a partir de arilo de 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

R^{13} ; heteroarilo de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; arilo bicíclico, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ; e heteroarilo bicíclico, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} ;

R^{14} é selecionado a partir de hidroxí; halogéneo; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi- C_{2-4} ; hidroxí-alcoxi C_{2-4} ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{15} é selecionado a partir de hidroxí; halogéneo; ciano; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi- C_{2-4} ; hidroxí-alcoxi C_{2-4} ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; e $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{5a} é selecionado a partir de alquilo C_{1-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de amino, hidroxí, alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogéneo e ciano;

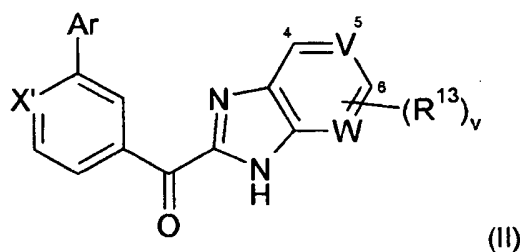
R^{7a} e R^{8a} são iguais ou diferentes e selecionados independentemente a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; ou $NR^{7a}R^{8a}$ forma um anel não aromático de quatro a sete membros, contendo opcionalmente um segundo heteroátomo selecionado a partir de O, N e S, e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , acilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} e alquilsulfonilo C_{1-4} ; e

R^{9a} e R^{10a} são iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; alquilo C_{1-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; arilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , halogénio e ciano; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxil

C₁₋₄, halogéneo e ciano; e heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, halogéneo e ciano.

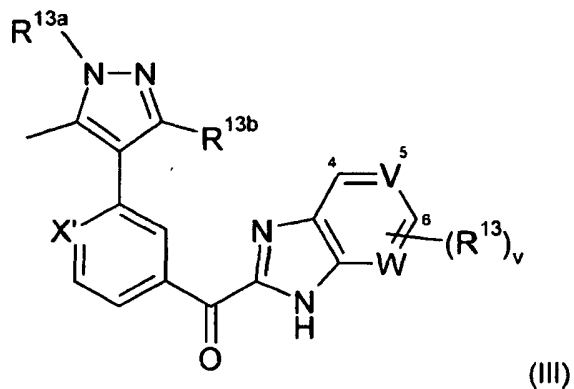
2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é CH, Y é CH e X é N ou C-CN.
3. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar é selecionado a partir de fenil, piridil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, pirimidinil, naftil, isoquinolinil, benzoimidazolil, azobenzimidazolil, piridopirazolil, quinolinil, indolil, azaindolil, isoquinolinil e 2,3-di-hidrobenzofuranil, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹³.
4. Um composto de acordo com a reivindicação 3, em que Ar é um anel isoquinolinil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹³, um anel pirazolil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹³, ou um anel azaindolil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹³.
5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R¹ e R², juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel aromático de 6 membros, contendo opcionalmente um ou dois membros de anel de azoto e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹³.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 5, em que R^1 e R^2 , juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel benzeno, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} , ou um anel piridina opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{13} .
7. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5, ou 6, em que um ou dois substituintes R^{13} está presente e é selecionado a partir de um grupo que consiste em halogênio; ciano; hidroxilo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; alcoxilo C_{1-6} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ; heteroarilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; heterociclilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{12} ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C=ONR^7R^8$; em que NR^7R^8 , R^{11} , R^{12} e m são como definidos na reivindicação 1 ou reivindicação 2.
8. Um composto de acordo com a reivindicação 2, tendo a fórmula (II):



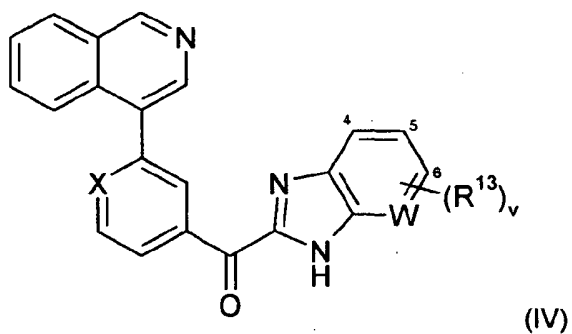
ou um seu sal, solvato, tautómero ou N-óxido; em que X' é N ou C-CN; V e W são selecionados a partir de N, CH e C- R^{13} ; v é 0, 1 ou 2; e Ar e R^{13} são como definidos nas reivindicações anteriores.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula (III):



ou um seu sal, solvato, tautômero ou N-óxido; X' é N ou C-CN; W é CH ou N; V é CH, N ou C- R^{13} ; R^{13a} e R^{13b} são, cada um, selecionados a partir de R^{13} ; v é 0, 1 ou 2 e R^{13} é como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores.

10. Um composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula (IV):



ou um seu sal, solvato, tautômero ou N-óxido; em que X, W e R^{13} são como definidos em qualquer uma das reivindicações anteriores e v é 0, 1, ou 2.

11. Um composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir de:

[2-((2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2-il]-metanona
 [2-((2-Fluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(2-fluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona
 (6'-Fluoro-2'-metoksi-bifenil-3-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;
 1H-Imidazol-2-il)-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-metanona
 (1H-Imidazol-2-il)-(2-fenil-piridin-4-il)-metanona
 (1H-Imidazol-2-il)-[3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona
 (1H-Imidazol-2-il)-(3-tiofen-3-il-fenil)-metanona
 [2-((4-Hidroximetil-fenil)-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona
 (1 H-Imidazol-2-il)-[2-(3-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona
 (3-Cloro-5-tiofen-3-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona
 (3'-Amino-bifenil-3-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona
 (3-Cloro-5-tiazol-4-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona
 (3,5-Di-tiofen-3-il-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanona
 (1H-Imidazol-2-il)-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-tiofen-3-il-fenil]-metanona
 [2-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona.
 [2-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.
 [2-((3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.
 (5-Morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-fenil-piridin-4-il)-metanona.

[2-((2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[2-((2,6-Difluoro-fenil)-piridin-4-il)-(1H-imidazol-2-il)-metanona [2-(4-Hidroximetil-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[2-((2-Fluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1 H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[2-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[2-((2-Metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[4-((4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il)-[2-(2-fluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona.

(6-Cloro-2'-metoksi-bifenil-3-il)-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[2-((2-Fluoro-6-metoksi-fenil)-1-oxi-piridin-4-il)-[5-(4-oxi-morfolin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

(4-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal de formato).

[2-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il)-(4-dimetilaminometil-1 H-benzoimidazol-2-il)-metanona (sal de cloridrato).

(4-Hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal de metanossulfonato).

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[4-(1-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal de trifluoroacetato).

(5,6-Dimetoksi-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal de formato).

[5-((2-Dimetilamino-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

(6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

piperidin-4-ilamida do ácido 2-((2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (sal de formato).

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal de formato).

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoi midazol-2-il]-metanona (sal de formato).

5-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2'-metoxi-bifenil-2-carbonitrile (sal de trifluoroacteate).

[5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal de cloridrato).

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona.

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-(5-piperazin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona.

[5-((3-Amino-pirrolidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona.

(5,7-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal de cloridrato).

(5,7-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(5'-etilaminometil-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal de cloridrato).

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(5'-etilaminometil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona (sal de formato).

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanona
[5-((2,3-Dihidroxi-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona
metil-piperidin-4-il amida do ácido 2-((2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-benzoimidazolo-5-carboxílico

(1-metil-piperidin-4-il)-amida do ácido 2-((2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

4-((5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-carbonil)-2-(5-etilaminometil-piridin-3-il)-benzonitrilo

[2-((2,3-Difluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-4-il)]-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

[5-((4-Isopropil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

éster terc-butílico do ácido 4-{4-[6-(4-Dimetilametilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-4'-metil[2,3']bipiridinil-6'-il}piperazin-1-carboxílico

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(4'-metil-6'-piperazin-1-il-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1H-indol-4-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona (sal metanossulfonato)

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-quinolin-3-il-piridin-4-il)-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-naftalen-1-il-piridin-4-il)-metanona.

[2,4']Bipiridinil-4-il-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona.

[2,3']Bipiridinil-4-il-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4'-metoksi-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(6'-fluoro-4'-metil-[2,3']bipiridinil-4-il)-metanona.

2-{4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-piridin-2-il}-N-metil-benzenesulfonamida.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-piridin-4-il]-metanona.

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-metanona
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-metanona
 [6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-4-il]-metanona (sal de trifluoroacetato).

[2-((2,3-Dihidro-benzofuran-7-il)-piridin-4-il)]-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal de cloridrato).

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona (sal de formato).

(5'-Amino-[2,3']bipiridinil-4-il)-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona (sal de formato).

[2-((2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piridin-4-il)]-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-7-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona (sal de trifluoroacetato)

[2-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-9H-purin-8-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

(2-[1,4]-Diazepan-1-il-9H-purin-8-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

[5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

[5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-piridin-3-il-benzonitrilo

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo

4-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-[1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

[5-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)]-[2-(2,3-difloro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona

[6-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(5-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (sal de cloridrato).

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona (sal de cloridrato)

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2,5-dimetil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piridin-4-il]-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-imidazo[4,5-c]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-piridin-4-il)-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-piridin-4-il)-metanona

[6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)]-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il-piridin-4-il)-metanona

(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona
 [5-((2,3-Difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-3-il)-(5-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona
 [5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona
 [5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona
 [5-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(2,3-difluoro-6-metoksi-fenil)-piridin-4-il]-metanona
 (5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona
 (2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona
 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridine-2-carbonil]-2-isoquinolin-4-il-benzonitrilo
 2-Isoquinolin-4-il-4-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil)-benzonitrilo
 [5-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona
 4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo
 [2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il)-(5-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-metanona
 (5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-il)-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

(5-[1,4]Diazepan-1-il-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-il)-
 [2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-
 metanona

[5-((3-Amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-
 2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1 H-pirazol-4-
 il)-benzonitrilo

2-((3-Metil-isoquinolin-4-il)-4-[5-(piperazin-1-
 carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo

Amida do ácido 5-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-
 benzoimidazol-2-carbonil]-2-metoxi-bifenil-2-
 carboxílico

4-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-
 b]piridin-2-carbonil]-2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-
 3-il)-benzonitrilo

2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-[6-(piperazin-1-
 carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[5-(piperazin-1-
 carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metanona

4-((5-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-3H-imidazo[4,5-
 b]piridin-2-carbonil)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-
 benzonitrilo

2-Isoquinolin-4-il-4-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-
 benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo

4-((6-Cloro-1H-benzoimidazol-2-carbonil)-2-
 [1,6]naftiridin-8-il-benzonitrilo

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(piperazin-1-
 sulfonyl)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

[6-((Piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il)-[2-
 (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-metanona

4-[6-(Piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

2-((3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-4-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo

(2-amino-etil)-metil-amida do ácido 2-((4-Ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-benzoimidazol-5-sulfónico

2-((3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-carbonil]-benzonitrilo

6-((4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-metanona

4-((5-Piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo

(5-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-metanona

Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-[1,4]diazepane-1-carboxílico

(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-[6-(piperazin-1-carbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona

Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-Isoquinolin-4-il-piridin-4-carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico; e

Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(4-Ciano-3-isoquinolin-4-il-benzoil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piperazin-1-carboxílico;

4-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-N,N-dimetil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;

[6-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-isoquinolin-4-il-4-metoxi-fenil)-metanona;

[6-((4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-hidroxi-3-isoquinolin-4-il-fenil)-metanona;

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol-3-il)-benzonitrilo;

4-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

éster do ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico 1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il;

éster do ácido fosfórico mono-(1-{2-[4-ciano-3-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-piperidin-4-il);

4-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(5-metoxi-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il)-benzonitrilo;

4-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil}-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1H-pirrol-2-il)-benzonitrilo;

4-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(pirrolidin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

4-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo; e

4-[5-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbonil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzonitrilo;

e seus sais, solvatos, tautômeros e N-óxidos.

12. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um seu sal, solvato, tautômero ou N-óxido, para utilização em medicina.
13. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11,

ou um seu sal, solvato, tautómero ou N-óxido, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, para utilização no:

- (i) tratamento de uma doença ou condição compreendendo ou resultante de um crescimento celular anormal num mamífero; ou
- (ii) tratamento de uma doença ou condição em que a doença ou condição é um carcinoma, por exemplo, um carcinoma da bexiga, da mama, do cólon (por exemplo carcinomas colorretais, tais como o adenocarcinoma do cólon e adenoma do cólon), rins, epiderme, fígado, pulmão, por exemplo adenocarcinoma, cancro do pulmão de células pequenas e carcinomas do pulmão de células não pequenas, esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, por exemplo, carcinoma pancreático exócrino, estômago, colo do útero, endométrio, tiroide, nariz, cabeça e pescoço, próstata, sistema gastrointestinal, por exemplo, tumores do estroma gastrointestinal, ou da pele, como por exemplo o carcinoma de células escamosas; um tumor hematopoiético de linhagem linfoide, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tal como, linfoma difuso de grandes células B), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma das células pilosas, ou linfoma de Burkett; um tumor hematopoiético de linhagem mieloide, por exemplo leucemias mielógenas agudas e crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, ou

leucemia promielocítica; mieloma múltiplo; cancro folicular da tiroide; um tumor de origem mesenquimal, por exemplo fibrossarcoma, sarcoma de Ewing ou habdomiossarcoma; um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, ou schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteossarcoma; xeroderma pigmentosum; queratoacantoma; cancro folicular da tiroide; ou sarcoma de Kaposi; ou

- (iii) tratamento de um cancro; ou
- (iv) tratamento de um cancro selecionado a partir de carcinomas do pulmão não pequenos, sarcomas, liposarcomas, gliomas, cancros pancreáticos, cancros da próstata, cancros gástricos, cancros da mama, cancros do esófago, mieloma múltiplo e linfomas de células do manto.

15. O uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento para o tratamento de um cancro.

Lisboa,