



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112017016883-9 B1**

**(22) Data do Depósito:** 05/02/2016

**(45) Data de Concessão:** 07/03/2023

---

**(54) Título:** COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL

**(51) Int.Cl.:** C07D 413/14; C07D 413/10; C07D 417/10; A61K 31/439; A61K 31/4155; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 05/02/2015 EP 15154028.3.

**(73) Titular(es):** AB SCIENCE.

**(72) Inventor(es):** ALAIN MOUSSY; ABDELLAH BENJAHAD; DIDIER PEZ; FRANCK SANDRINELLI; JASON MARTIN; WILLY PICOUL; EMMANUEL CHEVENIER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2016052523 de 05/02/2016

**(87) Publicação PCT:** WO 2016/124747 de 11/08/2016

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 07/08/2017

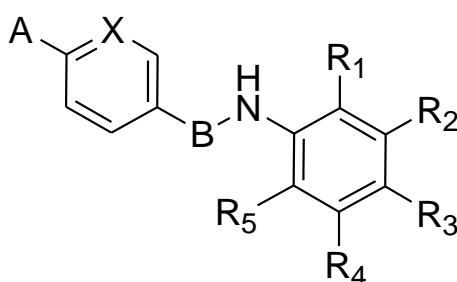
**(57) Resumo:** COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL. Compostos de fórmula geral (I), em que A representa um grupo heterociclo opcionalmente substituído, B representa um grupo arila ou heteroarila e em que X, R1, R2, R3, R4 e R5 são como definidos na descrição. Compostos de fórmula (I) são úteis para destruir, inibir ou prevenir o crescimento ou proliferação de células, especialmente células malignas, em tecidos circundantes, envolvidas em uma variedade de doenças animais e humanas.

## “COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL”

### CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que destroem, inibem ou previnem o crescimento ou propagação de células, especialmente células malignas, para tecidos circundantes envolvidas em uma variedade de doenças humanas e animais.

[002] Em especial, a invenção se refere a compostos que são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a proliferação, tais como cânceres hematopoiéticos incluindo linfoma, leucemia e mieloma múltiplo, cânceres sólidos incluindo de cabeça e pescoço, melanoma, carcinoma no rim, carcinoma no estômago, carcinoma no fígado, carcinoma colorretal, carcinoma no pulmão, carcinoma neuronal, carcinoma ósseo, carcinoma na mama, carcinoma no ovário, carcinoma na próstata.



(I)

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites frequentes e que podem invadir partes adjuntas do corpo e se espalhar para outros órgãos, o último processo é conhecido como metástase. Metástases são a maior causa de morte do câncer.

[004] Cânceres aparecem entre as causas que lideram em morbidade e mortalidade em todo o mundo, com aproximadamente 14 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes relacionadas ao câncer em 2012. As causas de câncer mais comum são câncer de pulmão (1,59 milhão de mortes), fígado (745.000 mortes), estômago (723.000 mortes), colorretal (694.000 mortes), mama (521.000 mortes),

câncer esofágico (400.000 mortes). Entre homens, os cinco lugares mais comuns de câncer diagnosticado em 2012 foram câncer de mama, de próstata, colorretal, de mama, de cérvix e de estômago.

[005] Espera-se que o número de novos casos cresça cerca de 70% nas próximas duas décadas (World Cancer Report 2014, OMS).

[006] Apesar de avanços extraordinários em nossa compreensão da biologia que está na base do desenvolvimento e progressão do câncer, assim como potenciais objetivos moleculares para seu tratamento, mais de 90% de todos os novos fármacos oncológicos que entram em desenvolvimento clínico não obtêm aprovação para ser comercializado. Muitos fármacos falham nos últimos estágios de desenvolvimento – frequentemente em testes da Fase III – por causa de atividade inapropriada, falta de estratégias para combater a resistência contra esses fármacos, questões de segurança inesperadas ou dificuldades em determinar a eficácia por causa de razões que incluem resultados confundidos em testes clínicos. Além disso, uma compreensão aumentada da biologia do câncer mostrou que cânceres são doenças heterogêneas, o que sugere que há uma alta probabilidade de que tratamentos contra câncer eficientes precisarão ser direcionados para defeitos moleculares específicos em relação ao paciente e aspectos do microambiente tumoral.

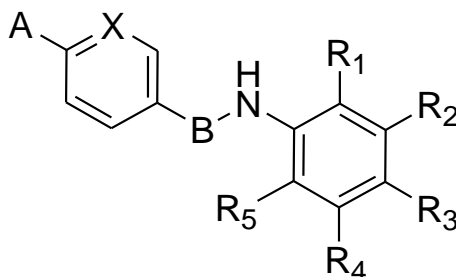
[007] A ocorrência largamente espalhada de câncer e o alto grau de heterogeneidade dessa doença enfatiza a necessidade de regimes anticâncer aprimorados para o tratamento dessa mazela. O uso recente de uma grande variedade de agentes de linhagens celulares cancerígenas está se tornando uma ferramenta importante para a descoberta e avaliação de um potencial novo anticâncer. De fato, uma grande variedade de linhagens celulares derivadas de tumor podem recapitular a relação de resposta ao genótipo de novos agentes terapêuticos e podem ser de extremo interesse.

[008] A presente invenção fornece novos compostos de fórmula (I) para o tratamento de doenças relacionadas à proliferação de células, tais como cânceres hematopoiéticos ou cânceres sólidos. Compostos da invenção têm uma atividade antitumoral em uma variedade bem grande de linhagens celulares cancerígenas.

[009] Compostos de fórmula (I) compreendem uma porção química arila ou heteroarila de 6 membros para-substituído por porções químicas A e B. Compostos compreendendo uma porção química arila ou heteroarila de 6 membros meta-substituídos por grupos heteroarila e heterocíclicos são revelados no documento WO2013/014170. Compostos do documento WO2013/014170 são inibidores de tirosina quinase e podem ser usados para o tratamento de doenças proliferativas. Surpreendentemente, compostos de fórmula (I) da invenção não são inibidores de tirosina quinase, tendo, no entanto, propriedades antiproliferativas. Portanto, compostos da invenção oferecem uma nova rota de tratamento de doenças relacionadas à proliferação celular.

## SUMÁRIO

[010] A presente invenção se refere a um composto de fórmula (I):



em que A, B, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são como definido abaixo.

[011] De acordo com uma modalidade, no composto de fórmula (I), B é um grupo de anel heteroarila de cinco membros.

[012] De acordo com uma modalidade, B não é selecionado de 1,2-diazinila, triazolopiridinila ou triazolila. De acordo com uma modalidade, se B for oxazolila, A não é tetrazolila ou tetra-hidropiridinila. De acordo com uma modalidade, se B for triazolila, A não é imidazolila, triazolila, piperazinila, pirrolidinila, piperidinila ou 1,4-oxazinila.

[013] De acordo com uma modalidade, no composto de fórmula (I), X é CH e A é 2-oxoimidazolidinila ou um grupo pirazolila.

[014] De acordo com uma modalidade, no composto da invenção R<sub>3</sub> é um hidrogênio.

[015] De acordo com uma modalidade, um composto de fórmula (I) é de fórmula (II) como definido abaixo.



[016] De acordo com uma modalidade, um composto de fórmula (I) é de fórmula (III) como definido abaixo.

[017] De acordo com uma modalidade, no composto da invenção, R1 é metil, R2, R3 e R5 são hidrogênio e R4 é -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

[018] De acordo com uma modalidade, no composto da invenção é selecionado de:

[019] (5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina;

[020] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(3-metoxi-4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;

[021] 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

[022] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;

[023] 4-Metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida;

[024] 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

[025] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina;

[026] 1-{4-[5-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

[027] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina;

[028] 1-{4-[5-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

[029] (5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;

[030] 1-{4-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

[031] 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

[032] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;

[033] {4-Metil-3-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenil}-metanol;

[034] 1-{4-[2-(3-Etoximetil-(5-metil-fenilamino))-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;

- [035] 1-{4-[2-(3-Etoximetil-(5-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- [036] (3-Etoximetil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [037] (3-Etoximetil-5-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [038] (3,5-Bis-(etoximetil)-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [039] (5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [040] [5-(2-Amino-etoximetil)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [041] N-(2-{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxy}-etil)-acetamida;
- [042] 2-{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxy}-etanol;
- [043] {4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-fenil}-metanol;
- [044] {2-Metil-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [045] [2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [046] [5-(2-Dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [047] 4,N-Dimetil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida;
- [048] 4-Metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida;
- [049] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [050] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [051] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [052] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [053] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-imidazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [054] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-tiazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [055] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;
- [056] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;

- [057] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;
- [058] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(3-metoxi-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;
- [059] 2-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-2,4-di-hidro-[1,2,4]triazol-3-ona;
- [060] 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona;
- [061] 1-(2-Amino-etil)-3-{4-[2-(5-etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;
- [062] N-[2-(3-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-acetamida;
- [063] 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona;
- [064] (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;
- [065] 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- [066] 3-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- [067] (R)-1-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-5-metilimidazolidin-2-ona;
- [068] 4-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-5-metil-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
- [069] 1-(4-(2-((3,5-bis(etoximetil)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;
- [070] 1-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietil)imidazolidin-2-ona;
- [071] 1-(5-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona;
- [072] 1-(4-(2-((3-(etoximetil)-5-(2-metoxietoxi)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;

[073] 5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina;

[074] (R)-1-(5-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)piridin-2-il)-5-metilimidazolidin-2-ona;

[075] 1-(4-(2-((3-(etoximetil)-5-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;

[076] 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina;

[077] N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-amina;

[078] 4-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)tiazol-2-amina;

[079] 1-(4-(2-((3-(etoximetil)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;

[080] 1-(4-(2-((3-(etoximetil)fenil)amino)tiazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona.

[081] A presente invenção ainda se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável e/ou carreadores.

[082] De acordo com uma modalidade, a composição farmacêutica compreende um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como único ingrediente farmacêutico ativo.

[083] De acordo com uma modalidade, a composição farmacêutica da invenção compreende um outro agente farmacêutico ativo.

[084] A invenção também se refere a um medicamento compreendendo um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[085] A invenção ainda se refere a um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso em um tratamento contra transtornos hematológicos e ou transtornos proliferativos.

[086] De acordo com uma modalidade, o transtorno hematológico é selecionado de linfoma; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfóide crônica (CLL) ou leucemia mieloide crônica (CML); mieloma múltiplo (MM); síndrome mielodisplásica (MDS) e

mielodisplasia com mielofibrose.

[087] De acordo com uma modalidade, o transtorno proliferativo é câncer, tal como câncer de cabeça e pescoço, melanoma, carcinoma renal, carcinoma estomacal, carcinoma hepático, carcinoma colorretal, carcinoma pancreático, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar, glioblastoma multiforme, osteossarcoma, sarcoma de Ewing, carcinoma mamário, carcinoma no ovário ou carcinoma na próstata.

[088] A invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a invenção ou um sal aceitável do mesmo e um outro ingrediente farmacêutico ativo como uma preparação combinada para uso sequencial, simultâneo ou separado no tratamento de um transtorno selecionado do grupo consistindo em transtornos hematológicos e transtornos proliferativos.

#### DEFINIÇÕES

[089] A menos que especificado de outra maneira, os termos usados abaixo são definidos a seguir.

[090] A menos que indicado de outra maneira, chega-se à nomenclatura de substituintes que não são explicitados, nomeando a porção terminal da funcionalidade seguida pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de ligação. Por exemplo, “arilalquila” se refere ao grupo (arila)-(alquila)-.

[091] Como usado no presente documento, os termos “**substituinte**” ou “**substituído**” significam que um hidrogênio radical em um composto ou grupo é substituído por qualquer grupo desejado que é substancialmente estável às condições de reação em uma forma não protegida ou quando protegida usando um grupo protetor. Exemplos de substituintes preferidos são aqueles encontrados nos compostos exemplares e nas modalidades no presente documento reveladas, assim como grupos halogênio, alquila ou arila como definidos acima, grupos hidroxila, alcóxi como definidos acima, grupos nitro, tio, heterocicloalquila, grupos heteroarila, grupos ciano, cicloalquila como definidos acima, assim como grupos solubilizantes, grupo -NRR<sub>1</sub>, -NR-CO-R', SO<sub>2</sub>NRR' em que R e R' são, cada, independentemente selecionados de hidrogênio, grupos alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila ou

heteroarila como definido acima.

[092] Como usado no presente documento, o termo “**halogênio**” significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

[093] Como usado no presente documento, o termo “**alquila**” significa uma cadeia de hidrocarboneto saturada linear ou ramificada, não cíclica apresentando 1 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a 5 átomos de carbono. Cadeias alquila lineares saturadas representativas incluem metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila e n-decila; enquanto alquilas ramificadas saturadas incluem isopropila, sec-butila, isobutila, terc-butila, isopentila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 2-metilhexila, 3-metilhexila, 4-metilhexila, 5-metilhexila, 2,3-dimetilbutila, 2,3-dimetilpentila, 2,4-dimetilpentila, 2,3-dimetilhexila, 2,4-dimetilhexila, 2,5-dimetilhexila, 2,2-dimetilpentila, 2,2-dimetilhexila, 3,3-dimetilpentila, 3,3-dimetilhexila, 4,4-dimetilhexila, 2-etilpentila, 3-etilpentila, 2-etilhexila, 3-etilhexila, 4-etilhexila, 2-metil-2-etilpentila, 2-metil-3-etilpentila, 2-metil-4-etilpentila, 2-metil-2-etilhexila, 2-metil-3-etilhexila, 2-metil-4-etilhexila, 2,2-dietilpentila, 3,3-dietilhexila, 2,2-dietilhexila, 3,3-dietilhexila e similares. Grupos alquila incluídos em compostos dessa invenção podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Grupos alquila incluídos em compostos dessa invenção podem ser opcionalmente substituídos com um grupo solubilizante.

[094] Como usado no presente documento, o termo “**alcóxi**” se refere a um grupo alquila como definida acima que é ligado a uma outra porção química por um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, isopropóxi, etóxi, terc-butóxi e similares. Grupos alcóxi podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Grupos alcóxi incluídos em compostos dessa invenção podem ser opcionalmente substituídos com um grupo solubilizante.

[095] Como usado no presente documento, o termo “**heterociclo**” se refere coletivamente a grupos heterocicloalquila e grupos heteroarila.

[096] Como usado no presente documento, o termo “**heterocicloalquila**” significa um grupo monocíclico ou policíclico tendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N ou S, e que tem de 2 a 11 átomos de carbono, os quais podem

ser saturados ou insaturados, mas não é aromático. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem (porém sem limitação): piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, hidantoinila, valerolactamila, oxiranila, oxetanila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, 2-oxoimidazolidinila, tetra-hidro-pirmidinil-2-ona, 2-oxopirrolidinila, tetra-hidropirindinila, tetra-hidropirimidinila, tetra-hidrotiopiranil sulfona, tetra-hidrotiopiranil sulfóxido, morfolinila, tiomorfolinila, tiomorfolinil sulfóxido, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano, tetra-hidrofuranila, di-hidrofuranil-2-ona, tetra-hidrotienila e tetra-hidro-1,1-dioxotienila. Tipicamente, grupos heterocicloalquila monocíclicos têm 3 a 7 membros. Preferivelmente, grupos heterocicloalquila monocíclicos são aqueles tendo 5 ou 6 átomos no anel. Um heteroátomo pode ser substituído com um grupo terc-butoxicarbonila. Além disso, grupos heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Em adição o ponto de ligação do anel heterocíclico com um outro grupo pode ser ou em um átomo de carbono ou em um heteroátomo de um anel heterocíclico. Somente isômeros estáveis dos tais grupos heterocíclicos substituídos são contemplados nessa definição.

[097] Como usado no presente documento, o termo "**heteroarila**" ou termos semelhantes significam um anel heteroaromático monocíclico ou policíclico compreendendo membros em um anel de átomos de carbono e um ou mais membros heteroátomo no anel (tais como, por exemplo, oxigênio, enxofre e nitrogênio). Tipicamente, um grupo heteroarila tem de 1 a cerca de 5 membros heteroátomo no anel e de 1 a 14 átomos de carbono no anel. Grupos heteroarila representativos incluem piridila, 1-oxo-piridila, furanila, benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, tienila, pirrolila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, tiazolila, tiadiazolila, isoxazolila, quinolinila, pirazolila, isotiazolila, piridazinila, pirmidinila, pirazinila, triazinila, triazolila, tiadiazolila, isoquinolinila, indazolila, benzoxazolila, benzofurila, indolizinila, imidazopiridila, tetrazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxadiazolila, indolila, tetra-hidroindolila, azaindolila, imidazopiridila, quinazolinila, purinila, pirrolo[2,3]pirmidinila, pirazolo[3,4]pirmidinila, imidazo[1,2-a]piridila e benzo(b)tienila. Um heteroátomo pode ser substituído com

um grupo protetor conhecido àquelas pessoas versadas na técnica, por exemplo, o hidrogênio em nitrogênio pode ser substituído com um grupo terc-butoxicarbonila. Ademais, membros heteroátomos nitrogênio ou enxofre no anel podem ser oxidados. Em uma modalidade, o anel heteroaromático é selecionado de anéis heteroarila monocíclicos com 5-8 membros. De acordo com uma modalidade específica, o grupo heteroarila é um grupo heteroarila em anel com cinco membros. O ponto de ligação de um anel heteroaromático ou heteroarila com outro grupo pode ser ou um átomo de carbono ou um heteroátomo de anéis heteroaromático ou heteroarila.

[098] Como usado no presente documento, o termo “**arila**” significa um radical monocíclico ou policíclico-aromático compreendendo átomos de carbono e hidrogênio. Exemplos de grupos arila adequados incluem, porém sem limitação, fenila, tolila, antracenila, fluorenila, indenila, azulenila e naftila, assim como porções químicas carbocíclicas fundidas com benzeno, tal como 5,6,7,8-tetra-hidronaftila.

[099] O termo “**grupo cicloalquila**” significa uma montagem de anel saturado ou parcialmente insaturado, monocíclico, dicíclico fundido ou policíclico com ponte contendo o número de átomos no anel indicado. Isso inclui grupos cicloalquila substituídos ou não substituídos. Por exemplo, grupo cicloalquila pode ser um grupo alquila C3-C10, tal como C3 ou C4, em particular um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila etc.

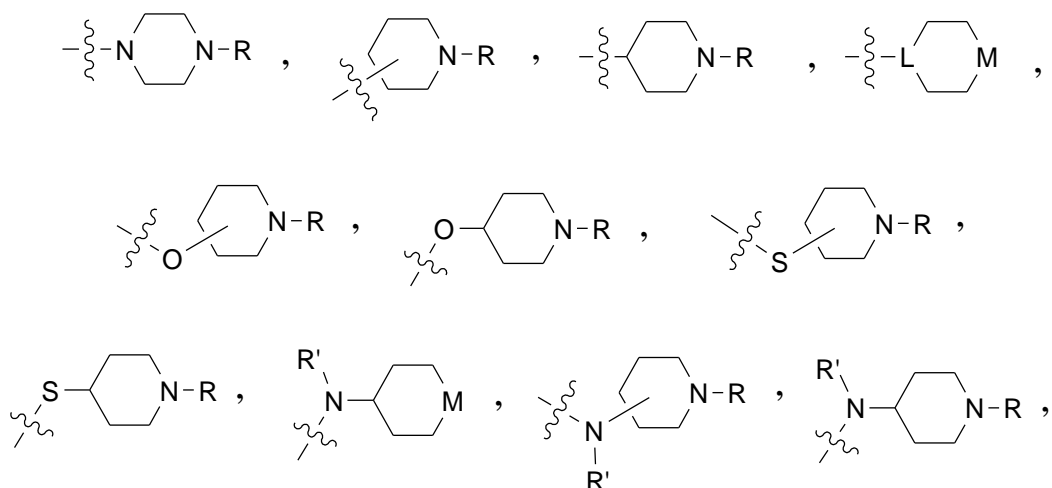
[100] Como usado no presente documento, o termo “**grupo solubilizante**” significa um grupo que melhora a solubilidade de um composto em água ou solução aquosa, como comparado a um composto análogo que não inclui o grupo. Exemplos não limitantes de tais grupos solubilizantes são grupos que ionizam sob as condições de uso para formar porções química carregadas (por exemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfônicos, ácidos fosfóricos, aminas, etc.); grupos que incluem cargas permanentes (por exemplo, grupos amônio quaternários); e/ou heteroátomo ou grupos heteroatômicos, tais como O, S, N, NH, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)R, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)OR, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S(O)<sub>2</sub>R, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)NRR', em que z é um número inteiro na faixa de 0 a 6; R e R' são, cada, independentemente selecionados de hidrogênio, um grupo alquila contendo 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído com um ou mais heteroátomos, tais como halogênio



(selecionado de F, Cl, Br ou I), oxigênio e nitrogênio; assim como grupo alcóxi contendo de 1 a 10 átomos de carbono; assim como grupos arila e heteroarila.

[101] Em algumas modalidades, o grupo solubilizante é um heterocicloalquila que opcionalmente inclui de 1 a 5 substituintes, que podem, eles mesmos, ser grupos solubilizantes.

[102] Em uma modalidade específica, o grupo solubilizante é da fórmula:



[103] Em que L é selecionado do grupo consistindo em CH e N; M é selecionado do grupo consistindo em  $-\text{CH}(\text{R})-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(-\text{CH}_2)_z-\text{R}-$ ,  $-\text{N}(-\text{CH}_2)_z-\text{C}(\text{O})\text{R}-$ ,  $-\text{N}(-\text{CH}_2)_z-\text{C}(\text{O})\text{OR}-$ ,  $-\text{N}(-\text{CH}_2)_z-\text{S}(\text{O})_2\text{R}-$ ,  $-\text{N}(-\text{CH}_2)_z-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}-$  e  $-\text{N}(-\text{CH}_2)_z-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'-$ , em que z é um número inteiro na faixa de 0 a 6, R e R' são, cada, independentemente selecionados de hidrogênio, um grupo alquila contendo 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído com um ou mais heteroátomos, tais como halogênio (selecionado de F, Cl, Br ou I), oxigênio e nitrogênio; assim como um grupo alcóxi contendo 1 a 10 átomos de carbono, grupo NRR' em que R e R' são, cada, independentemente selecionados de hidrogênio, grupo alquila como definido acima opcionalmente substituído com pelo menos um heteroátomo, notavelmente oxigênio ou nitrogênio opcionalmente substituído com um grupo alquila contendo 1 a 10 carbonos opcionalmente substituído; assim como grupo arila e heteroarila, desde que L e M não sejam ambos simultaneamente CH e  $\text{CH}_2$ , respectivamente.

[104] Em uma outra modalidade específica, o grupo solubilizante é selecionado do grupo consistindo em morfolinila, piperidinila, pirrolidinila, N-(C1-C6)alquila

piperidinila, em particular N-metil piperidinila e N-etil piperidinila, N-(4-piperidinil)piperidinila, 4-(l-piperidinil)piperidinila, 1-pirrolidinilapiperidinila, 4-morfolinopiperidinila, 4-(N-metil-l-piperazinil)piperidinila, piperazinila, N-(C1-C6)alquilpiperazinila, em particular N-metil piperazinila e N-etil piperazinila, N-(C3-C6)cicloalquila piperazinila, em particular N-ciclo-hexil piperazinila, pirrolidinila, N-(C1-C6)alquila pirrolidinila, em particular N-metil pirrolidinila e N-etil pirrolidinila, diazepinila, N-(C1-C6)alquil azepinila, em particular N-metil azepinila e N-etil azepinila, homopiperazinila, N-metil homopiperazinila, N-etil homopiperazinila, imidazolila e similares.

[105] O termo “**solvato**” é usado no presente documento para descrever dois ou mais complexos moleculares compreendendo o composto da invenção e um ou mais solventes farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo “hidrato” é empregado quando dito solvente é água.

[106] O termo “**isômeros de solvato**” é usado no presente documento para descrever dois ou mais complexos moleculares compreendendo o composto da invenção e um ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol, em que ditos complexos se diferem pelo número de moléculas de solvente por composto da invenção. O termo “hidrato” é empregado quando o solvente é água.

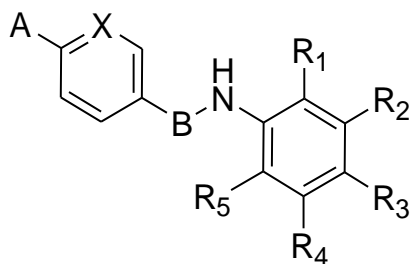
[107] O termo “**metabólito**” é usado no presente documento para descrever um composto resultante da transformação bioquímica de um composto parente por metabolismo.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

### COMPOSTOS

[108] A presente invenção se refere a compostos capazes de mostrar uma atividade antiproliferativa contra uma grande variedade de linhagens celulares tumorais como único agente ou em combinação com outros agentes citotóxicos.

[109] Em uma primeira modalidade, a invenção se direciona a compostos de fórmula (I), que pode representar ou formas básicas livres das substâncias ou seus sais farmacologicamente aceitáveis:



em que:

R1, R2, R3, R4 e R5 são, cada, independentemente selecionados de:

- hidrogênio;
- heterociclo;
- ciano;
- CF<sub>3</sub>;
- NRR';
- OH;
- halogênio, preferivelmente selecionado de F, Cl, Br e I;
- grupo alquila substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, NRR', OR e um grupo solubilizante;
- grupo alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, NRR', OR e um grupo solubilizante;
- CO-NRR';
- SO<sub>2</sub>-NRR';
- NR-CO-R' e
- NR-SO<sub>2</sub>R';

em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados do grupo de hidrogênio, cicloalquila, heterociclo, grupo solubilizante e grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OR'', NR''R''', NR''CO''' e grupo solubilizante; em que R'' e R''' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

[110] A é um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, preferivelmente A é um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, alquila, arila, hidroxila, alcóxi, nitro, tiol, heterocicloalquila, heteroarila, ciano, cicloalquila, um grupo solubilizante, -NRR', -

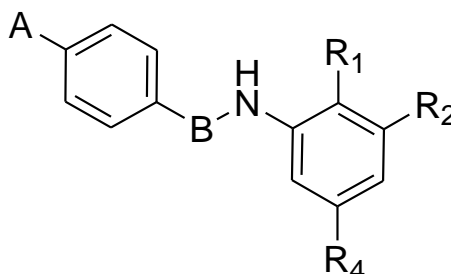
alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' e grupo -SO<sub>2</sub>NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila e heteroarila;

[111] B é um grupo arila ou heteroarila;

[112] X é N ou C-R<sub>6</sub>, em que R<sub>6</sub> é selecionado de hidrogênio, ciano, CF<sub>3</sub>, alquila e alcóxi.

[113] De acordo com uma modalidade, entre os compostos de fórmula (I), a presente invenção é direcionada para compostos em que R<sub>3</sub> é um hidrogênio.

[114] De acordo com outra modalidade, entre os compostos de fórmula (I), a presente invenção se direciona a compostos da seguinte fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> são, cada um, independentemente selecionados de: hidrogênio; heterociclo; ciano; -CF<sub>3</sub>; -NRR'; -OH; halogênio preferivelmente selecionado de F, Cl, Br e I; grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos heterociclo, NRR', OR e um grupo solubilizante; grupo alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, NRR', OR e um grupo solubilizante; -CO-NRR'; -SO<sub>2</sub>-NRR'; -NR-CO-R' e -NR-SO<sub>2</sub>R';

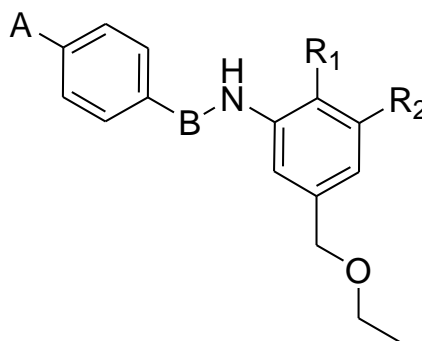
em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, cicloalquila, heterociclo, grupo solubilizante e grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OR'', NR''R''', NR''COR''' e um grupo solubilizante; em que R'' e R''' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

A é selecionado de grupo heterociclo opcionalmente substituído, preferivelmente A é um grupo heterociclo opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionado de halogênio, alquila, arila, hidroxila, alcóxi, nitro, tiol, heterocicloalquila, heteroarila, ciano, cicloalquila, um grupo solubilizante, -NRR', -

alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' e grupo -SO<sub>2</sub>NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, grupos alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila e heteroarila;

B é um grupo heteroarila em anel com cinco membros.

[115] De acordo com outra modalidade, entre os compostos de fórmula (I), a presente invenção se direciona a compostos da seguinte fórmula (III):



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R1 e R2 são, cada um, independentemente selecionados de: hidrogênio; heterociclo; ciano; -CF<sub>3</sub>; -NRR'; -OH; halogênio preferivelmente selecionado de F, Cl, Br e I; grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, NRR', OR e um grupo solubilizante; grupo alcóxi opcionalmente substituídos por ou mais grupos selecionados de heterociclo, NRR', OR e um grupo solubilizante -CO-NRR'; -SO<sub>2</sub>-NRR'; -NR-CO-R' e -NR-SO<sub>2</sub>R';

em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, cicloalquila, heterociclo, grupo solubilizante e grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OR'', NR''R'', NR''COR'' e grupo solubilizante; em que R'' e R''' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

[116] A é selecionado de um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, preferivelmente A é um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, alquila, arila, hidroxila, alcóxi, nitro, tiol, heterocicloalquila, heteroarila, ciano, cicloalquila, um grupo solubilizante, -NRR', -alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' e grupo -SO<sub>2</sub>NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila e grupos heteroarila;

B é um grupo heteroarila em anel com cinco membros.

[117] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R1 representa um hidrogênio ou um grupo alquila, preferivelmente R1 representa hidrogênio ou alquila C1-C3, mais preferivelmente R1 representa hidrogênio, metila, etila ou propila, ainda mais preferivelmente, R1 representa hidrogênio ou metil. De acordo com outra modalidade específica, nos compostos da invenção R1 representa um grupo alquila, preferivelmente R1 representa uma C1-C3 alquila, mais preferivelmente R1 representa metila, etila ou propila, ainda mais preferivelmente R1 representa metila.

[118] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R2 representa um hidrogênio ou um grupo alquila opcionalmente substituído por um alcóxi, preferivelmente R2 representa hidrogênio, metila ou  $-\text{CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$ . De acordo com outra modalidade específica, nos compostos da invenção, R2 representa um hidrogênio.

[119] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R3 representa um hidrogênio.

[120] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção R4 representa grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de  $\text{NRR}'$  e OR; grupo alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de  $\text{NRR}'$  e um grupo solubilizante; ou  $-\text{CO-RR}'$ ; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de  $\text{OR}''$ ,  $\text{NR}''\text{R}'''$ ,  $\text{NR}''\text{COR}'''$  e grupo solubilizante. Em que R'' e R''' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R4 representa grupo alquila substituído por OR em que R representa um grupo alquila; ou R4 representa um grupo alcóxi; preferivelmente R4 representa  $-\text{CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$  ou  $-\text{O-CH}_3$ .

[121] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R5 representa um hidrogênio.

[122] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R1 representa um grupo alquila, R2 representa um hidrogênio, R3 representa um

hidrogênio, R4 representa grupo alquila substituído por OR em que R representa um grupo alquila; ou R4 representa um grupo alcóxi; e R5 representa um hidrogênio. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R1 representa metila, R2 representa um hidrogênio, R3 representa um hidrogênio, R4 representa -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ou -O-CH<sub>3</sub>; e R5 representa um hidrogênio. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, R1 é metila, R2, R3 e R5 são hidrogênio e R4 é -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

[123] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, X representa N ou C-R6, em que R6 é selecionado de hidrogênio e grupo alcóxi. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, X representa N, CH ou C(OCH<sub>3</sub>). De acordo com uma modalidade preferida, nos compostos da invenção, X representa CH.

[124] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, A representa grupo heterocicloalquila. Alternativamente, nos compostos da invenção, A representa grupo heteroarila. De acordo com uma modalidade específica nos componentes da invenção, A representa triazolila, oxotriazolila, imidazolila, oxoimidazolidinila, pirazolila, piridila, oxopiridila, tiazolila ou oxopirrolidinila. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, A representa 2-oxoimidazolidinila ou pirazolila, mais preferivelmente A representa 2-oxoimidazolidinila.

[125] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, A é um grupo heterociclo substituído por ou mais grupos selecionados de halogênio, alquila, arila, hidroxila, alcóxi, nitro, tiol, heterocicloalquila, heteroarila, ciano, cicloalquila, um grupo solubilizante, -NRR', -alquil-NRR'; -NR-CO-R', -alquil-NR-CO-R', -CONRR' e grupo -SO<sub>2</sub>NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, grupos alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila e heteroarila. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, A é um grupo heterociclo substituído por alquila, alcóxi, -alquil-NRR' ou -alquil-NR-CO-R', mais preferivelmente A é substituído por metila, metóxi, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>3</sub>.

[126] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção,

B representa um grupo arila. Alternativamente, B representa um grupo heteroarila. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, B representa um heteroarila em anel com cinco membros. De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, B representa oxadiazolila, oxazolila, tiadiazolila ou tiazolila, preferivelmente, B representa oxadiazolila, oxazolila ou tiazolila. De acordo com uma modalidade específica, B não é selecionado de 1,2 diazinila, triazolopiridinila ou triazolila.

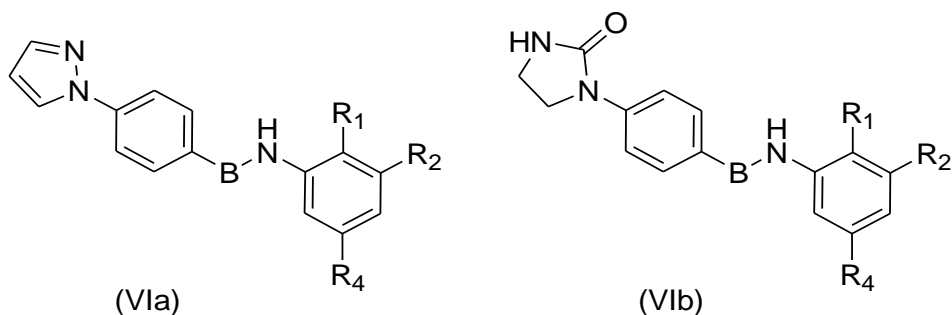
[127] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, B representa oxazolila ou tiazolila. De acordo com uma modalidade específica, se B for oxazolila, A não é tetrazolila ou tiazolila. De acordo com uma modalidade específica, se B for tiazolila, A não é imidazolila, triazolila, piperazinila, pirrolidinila, piperidinila ou 1,4-oxazinila.

[128] De acordo com uma modalidade específica, nos compostos da invenção, X é CH e A é 2-oxoimidazolidinila ou grupo pirazolila.

[129] De acordo com uma modalidade, em compostos de fórmula (III), R1 e R2 são, cada um, independentemente hidrogênio ou grupo alquila (preferivelmente alquila C1-C3, mais preferivelmente, metila, etila ou propila), A é 2-oxoimidazolidinila e B é grupo heteroarila.

[130] De acordo com uma modalidade específica, em compostos de fórmula (III), R1 é metila, R2 é hidrogênio, A é 2-oxoimidazolidinila ou pirazolila e B é oxazol, tiazol ou anel oxadiazol.

[131] De acordo com uma modalidade, entre os compostos de fórmula (I), a presente invenção é direcionada para compostos da seguinte fórmula (IVa) ou (IVb):

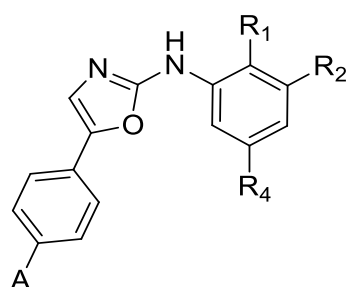


em que B, R1, R2 e R4 são com descritos acima.

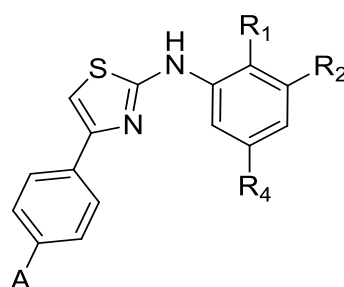
[132] De acordo com uma modalidade, entre os compostos de fórmula (I), a



presente invenção é direcionada para compostos da seguinte fórmula (Va) ou (Vb):



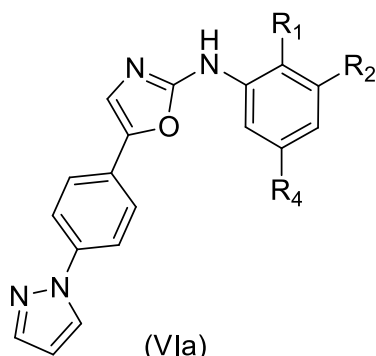
(Va)



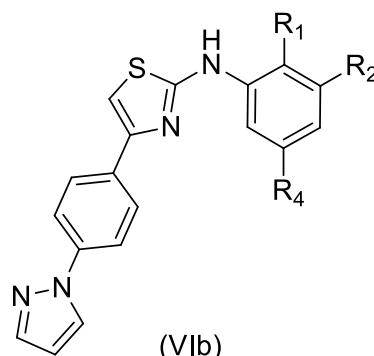
(Vb)

em que A, R1 e R4 são com descritos acima.

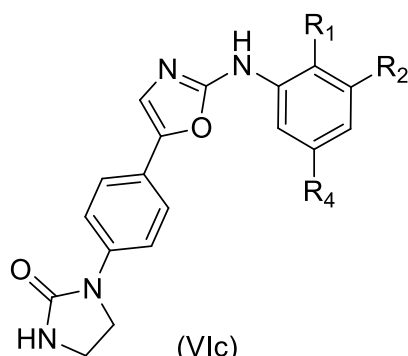
[133] De acordo com uma modalidade, entre os compostos de fórmula (I), a presente invenção é direcionada para compostos da seguinte fórmula (VIa), (VIb), (VIc) ou (VId):



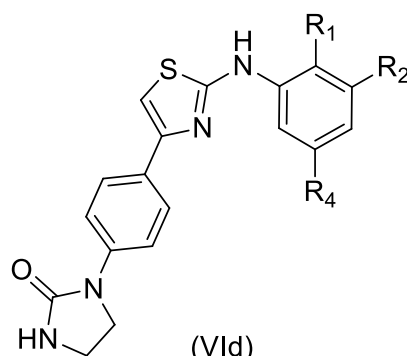
(VIa)



(VIb)



(VIc)



(VId)

em que R1, R2, e R4 são como descritos acima.

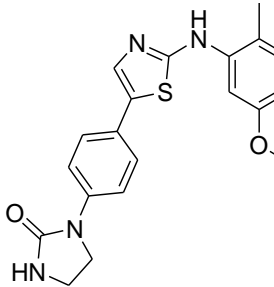
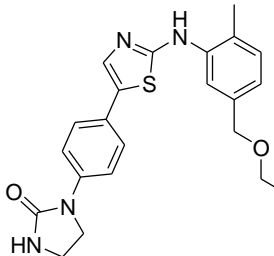
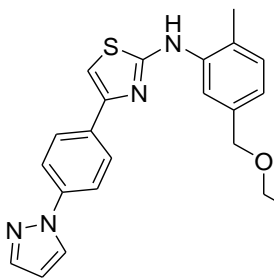
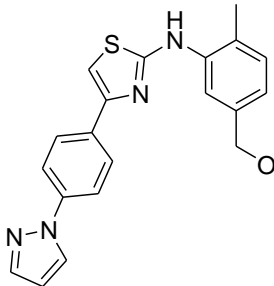
[134] Exemplos de compostos preferidos das fórmulas acima são ilustrados na Tabela 1 abaixo:

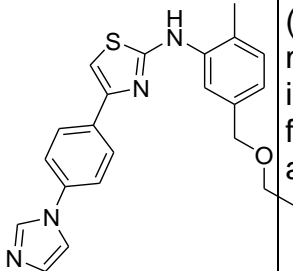
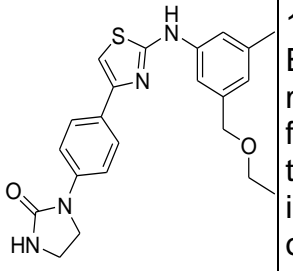
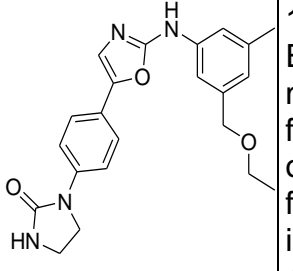
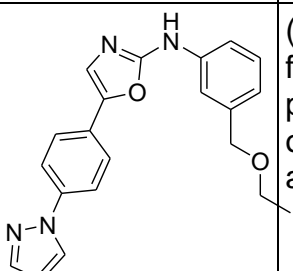
TABELA 1:

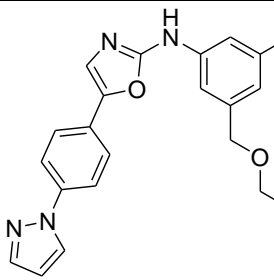
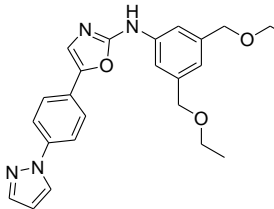
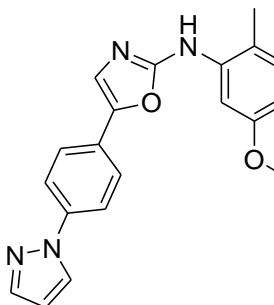
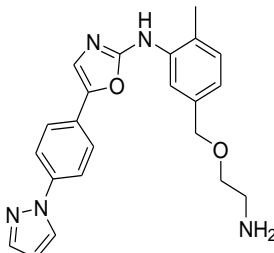
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
001		(5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,38 (s, 1H), 8,68 (d, $J$ = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, $J$ = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, $J$ = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,09 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,66 – 6,51 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
002		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(3-metoxi-4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,33 (s, 1H), 8,20 (d, $J$ = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, $J$ = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, $J$ = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,52 – 6,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
003		1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,50 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,17 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
004		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,42 (s, 1H), 8,50 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).

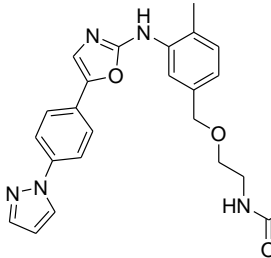
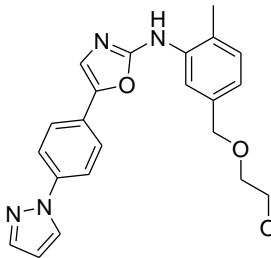
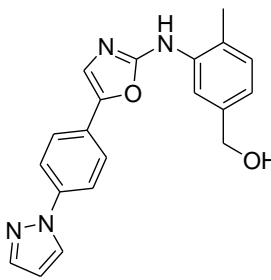
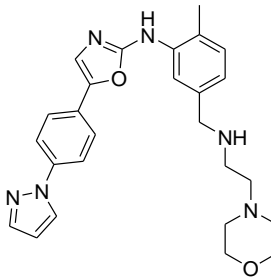
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
005		4-Metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il-amino]-benzamida	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,41 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,59 – 6,53 (m, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).
006		1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
007		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,39 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,56 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
008		1-{4-[5-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,56 (s, 1H), 7,84 – 7,81 (m, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,92 (dd, <i>J</i> = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,54 – 3,41 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,21 – 1,12 (m, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
009		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,67 (s, 1H), 8,63 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 2H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 7,22 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, $J$ = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, $J$ = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,50 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,20 – 1,12 (m, 3H).
010		1-{4-[5-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,08 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, $J$ = 6,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (dd, $J$ = 9,0, 5,0 Hz, 3H).
011		(5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,39 (s, 1H), 8,51 (d, $J$ = 2,5 Hz, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,57 (d, $J$ = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, $J$ = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,56 – 6,54 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
012		[5-(4-Imidazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-[5-(5-metoxi-2-metil-fenil)-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (t, $J$ = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 4H), 7,57 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 6,61 (dd, $J$ = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

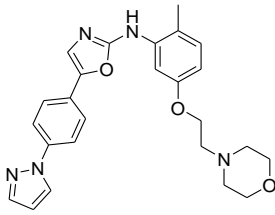
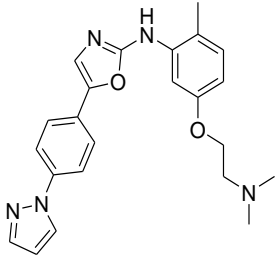
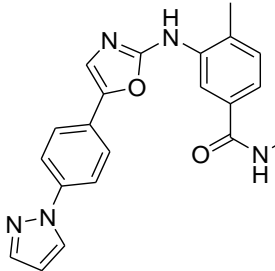
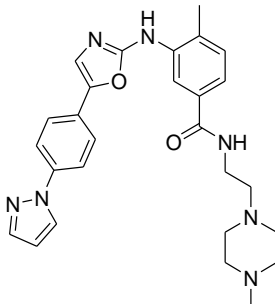
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
<b>013</b>		1-{4-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,9, 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).
<b>014</b>		1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,91 – 3,78 (m, 2H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
<b>015</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,36 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,60 – 6,51 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,52 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
<b>016</b>		{4-Metil-3-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il-amino]-fenil}-metanol	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,58 – 6,54 (m, 1H), 5,16 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>017</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[4-(4-imidazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>018</b>		1-{4-[2-(3-Etoximetil-(5-metil-fenilamino))-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,15 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,92 – 3,84 (m, 2H), 3,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>019</b>		1-{4-[2-(3-Etoximetil-(5-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,16 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>020</b>		(3-Etoximetil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,58 – 6,53 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

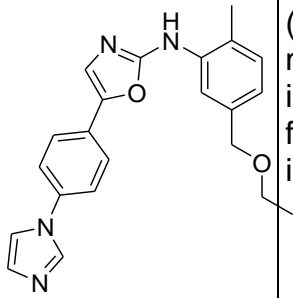
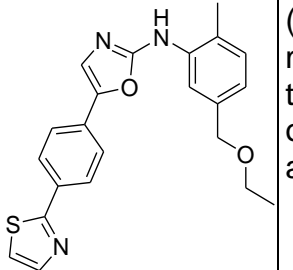
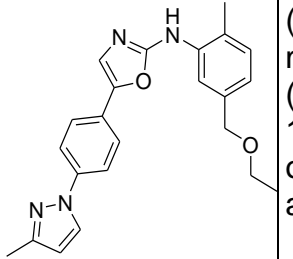
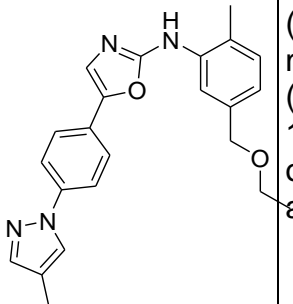
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>021</b>		(3-Etoximetil-5-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,25 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,59 – 6,51 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>022</b>		(3,5-Bis-(etoximetil)-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,34 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,59 – 6,53 (m, 1H), 4,44 (s, 4H), 3,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).
<b>023</b>		(5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,24 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,58 – 6,54 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
<b>024</b>		[5-(2-Amino-etoximetil)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>025</b>		N-(2-{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxy}-etil)-acetamida	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,30 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,60 – 6,53 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,23 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).
<b>026</b>		2-{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxy}-etanol	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,30 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,59 – 6,51 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).
<b>027</b>		{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-fenil}-metanol	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,15 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).
<b>028</b>		{2-Metil-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 4H), 2,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,34 – 2,28 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

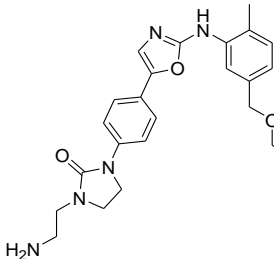
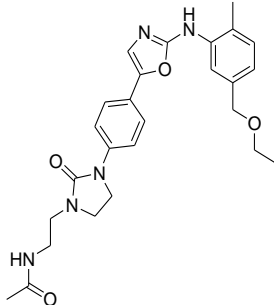
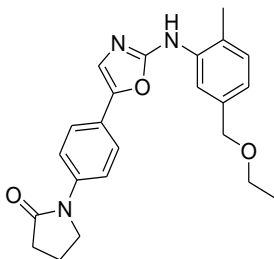


Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>029</b>		[2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 – 6,54 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 4H), 2,69 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).
<b>030</b>		[5-(2-Dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,63 – 6,49 (m, 2H), 4,01 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,23 (s, 9H).
<b>031</b>		4,N-Dimetil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,40 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,60 – 6,53 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H).
<b>032</b>		4-Metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,41 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,59 – 6,53 (m, 1H), 3,34 (m, 2H) 2,48 – 2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

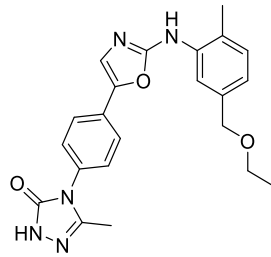
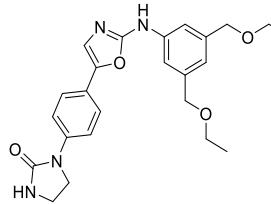
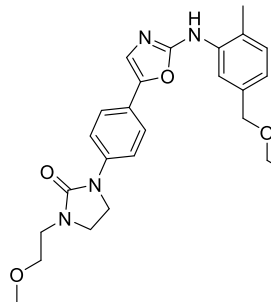
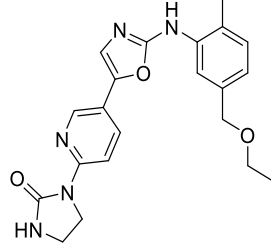
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>033</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,27 (s, 1H), 8,52 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J$ = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,57 – 6,53 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
<b>034</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, $J$ = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J$ = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
<b>035</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,35 (s, 1H), 8,86 (d, $J$ = 1,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 3H), 7,82 (d, $J$ = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,18 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, $J$ = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,49 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
<b>036</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (s, $J$ = 20,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,09 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,18 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, $J$ = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,49 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).

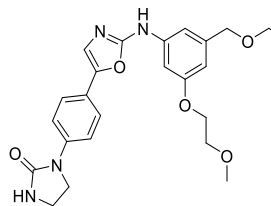
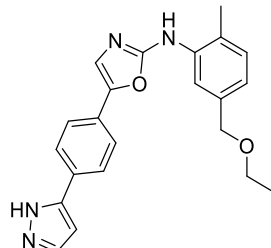
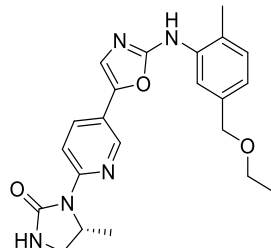
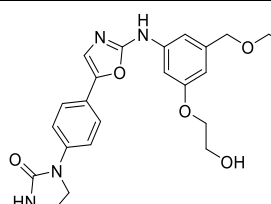
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>037</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-imidazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,31 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>038</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-tiazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,40 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,16 (q, $J = 6,6$ Hz, 3H).
<b>039</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>040</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>041</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-(5-[4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il)-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,21 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,57 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>042</b>		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-(5-[4-(3-metoxi-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il)-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>043</b>		2-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>044</b>		1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

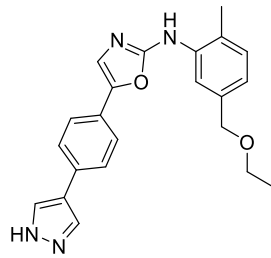
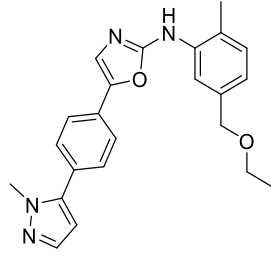
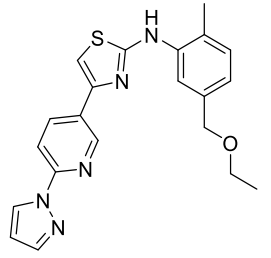
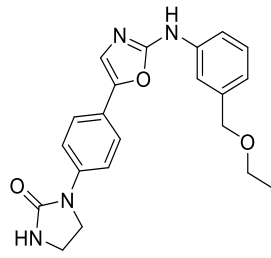
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>045</b>		1-(2-Amino-etil)-3-{4-[2-(5-etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,17 (s, 1H), 7,83 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, $J$ = 4,5 Hz, 1H), 7,15 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, $J$ = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,81 (dd, $J$ = 9,3, 6,7 Hz, 2H), 3,50 (dd, $J$ = 10,1, 6,1 Hz, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 3,18 (t, $J$ = 6,5 Hz, 2H), 2,69 (t, $J$ = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,15 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
<b>046</b>		N-[2-(3-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-acetamida	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,63 (d, $J$ = 9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, $J$ = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,54 – 3,49 (m, 2H), 3,47 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 3,23 (t, $J$ = 5,4 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,14 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
<b>047</b>		1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,21 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,74 (d, $J$ = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, $J$ = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,85 (t, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,56 – 2,48 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,14 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).

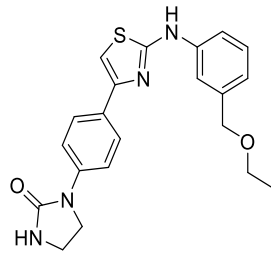
Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
048		(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,31 (s, 1H), 8,67 (d, $J$ = 3,9 Hz, 1H), 8,16 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (td, $J$ = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, $J$ = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (dd, $J$ = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, $J$ = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
049		1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,32 (s, 1H), 7,81 (d, $J$ = 1,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 3H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,47 (d, $J$ = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, $J$ = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,49 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (td, $J$ = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
050		3-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,80 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 3H), 7,71 (dd, $J$ = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, $J$ = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (dd, $J$ = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J$ = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,30 (t, $J$ = 6,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).
051		(R)-1-(4-(2-((5-etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-5-metilimidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, Clorofórmio- $d$ ) $\delta$ 8,03 (s, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 4H), 7,20 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,54 – 4,46 (m, 2H), 3,80 – 3,73 (m, 2H), 3,59 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (dd, $J$ = 6,2, 4,1 Hz, 3H), 1,28 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
<b>052</b>		4-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-5-metil-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,62 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,53 – 3,33 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
<b>053</b>		1-(4-(2-((3,5-bis(etoximetil)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,26 (s, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 5,2, 3,7 Hz, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,44 (s, 4H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,51 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 4H), 3,43 (m, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H).
<b>054</b>		1-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietil)imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,16 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 9,2, 6,8 Hz, 2H), 3,57 – 3,44 (m, 5H), 3,37 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
<b>055</b>		1-(5-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, Clorofórmio- <i>d</i> ) δ 8,49 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 3,63 – 3,53 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
<b>056</b>		1-(4-(2-((3-(etoximetil)-5-(2-metoxietoxi)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, Clorofórmio- <i>d</i> ) δ 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,22 – 4,17 (m, 2H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 5,6, 3,9 Hz, 2H), 3,66 – 3,54 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 1,28 (td, <i>J</i> = 7,1, 1,6 Hz, 3H).
<b>057</b>		5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, Clorofórmio- <i>d</i> ) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,6 Hz, 2H), 7,64 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dq, <i>J</i> = 6,3, 2,5, 1,8 Hz, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,60 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
<b>058</b>		(R)-1-(5-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)piridin-2-il)-5-metilimidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, Clorofórmio- <i>d</i> ) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,82 (dq, <i>J</i> = 9,7, 6,2, 3,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,66 (td, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 2H), 3,50 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
<b>059</b>		1-(4-(2-((3-(etoximetil)-5-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, Clorofórmio- <i>d</i> ) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,1 Hz, 4H), 3,91 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 4H), 1,23 – 1,16 (m, 3H).



Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>060</b>		5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, Clorofórmio- $d$ ) $\delta$ 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>061</b>		N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, Clorofórmio- $d$ ) $\delta$ 7,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,21 – 7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
<b>062</b>		4-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)tiazol-2-amina	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,47 (s, 1H), 8,97 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,53 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
<b>063</b>		1-(4-(2-((3-(etoximetil)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,26 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 7,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ex. nº	Estrutura Química	Nome	RMN de $^1\text{H}$ /LCMS
<b>064</b>		1-(4-(2-((3-(etoximetil)fenil) amino)thiazol-4-il)fenil)imidazolid in-2-ona	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,24 (s, 1H), 7,87 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (t, $J$ = 8,2 Hz, 3H), 7,31 (t, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,54 (q, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 3,47 – 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,24 – 1,14 (m, 3H).

[135] Onde um ou mais centros quirais estão presentes em compostos, misturas de enantiômeros ou diastereoisômeros podem estar presentes. Tais compostos podem ser usados como medicamentos de forma enantiomericamente ou diastereoisomericamente pura, como misturas racêmicas ou misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. A escopo da presente invenção como reivindicado descreve as formas racêmicas de tais compostos assim como as os enantiômeros individuais, diastereoisômeros e misturas enriquecidas de estereoisômeros.

[136] Um estereoisômero único de um centro quiral é comumente preparado a partir de um precursor opticamente puro, ou por separação de enantiômeros por cromatografia, por exemplo cromatografia líquida sob alta pressão (HPLC) quiral. Misturas racêmicas podem também ser convertidas em diastereoisômeros reagindo com um composto quiral reativo adequado para isolamento com por cromatografia. Alternativamente, a separação pode ser alcançada convertendo em um sal quiral. Por exemplo, um composto quiral racêmico contendo um grupo básico pode formar um sal diastereoisomérico com um ácido quiral, tal como um ácido málico. A mistura de sais diastereoisoméricos produzidos dessa forma pode, então, ser separado por cristalização fracionada. Os diastereoisômeros puramente sintéticos produzidos por esses métodos podem, então, ser convertidos nos estereoisômeros desejados por meios de química clássica conhecida por uma pessoa versada na técnica. Na presente invenção, compostos quirais racêmicos podem ser separados por HPLC quiral em uma fase estacionária quiral adequada eluindo com uma mistura heptano / etanol ou com um álcool puro (metanol ou etanol). Conglomerados de estereoisômeros podem ser separados por técnicas convencionais conhecidas de

uma pessoa versada na técnica. Ver, por exemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

[137] Os compostos de fórmula (I) podem ser usados na forma de sais derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. A menos que indicado de outra maneira, "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a um sal preparado combinando um composto de fórmula (I) com um ácido cujo ânion, ou uma base cujo cátion, é geralmente considerado adequado para consumo humano. Sais farmaceuticamente aceitáveis são particularmente úteis como produtos dos métodos da presente invenção por causa de sua solubilidade aquosa maior em relação ao composto parente. Para uso em medicamento, os sais do composto da invenção são "sais farmaceuticamente aceitáveis" não tóxicos. Sais englobados dentro do termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se referem a sais não tóxicos do composto da invenção, os quais são geralmente preparados reagindo a base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado. Sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis do composto da presente invenção, quando possível, incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, fluorídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbônico, sulfônico e sulfúrico, e ácidos orgânicos, tais como ácidos acético, benzenossulfônico, benzoico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, istiônico, láctico, lactobiônico, maleico, málico, metassulfônico, trifluorometanossulfônico, succínico, toluenossulfônicos, tartárico e trifluoroacéticos. Ácidos orgânicos adequados geralmente incluem classes de ácidos orgânicos, por exemplo, alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico e sulfônico. Exemplos específicos de ácidos orgânicos adequados incluem acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, pantotenato, toluenossulfonato, 2-hidroxietanossulfonato, sufanilato, ciclo-hexilaminossulfonato,  $\beta$ -hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforossulfonato,

ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glico-heptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalossulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato e undecanoato. Além disso, onde compostos da invenção carregam uma porção química ácida, sais farmaceuticamente aceitáveis adequados deste podem incluir sais de metal alcalino, isto é, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário. Em outra modalidade, sais básicos são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos, incluindo alumínio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina e sais de zinco. Sais orgânicos podem ser feitos a partir de sais de amina secundária, terciária e quaternária, tais como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes, tais como haletos de alquila (CrCe) inferiores (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos metila, etila, propila e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila) e outros. Hemi-sais de ácidos e bases podem também ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e de hemicálcio.

[138] A expressão “compostos de fórmula (I)” inclui todas as subfórmulas e modalidades específicas no presente documento reveladas. Além disso, a menos que indicado o contrário, a expressão “compostos de fórmula (I)” inclui todas as formas do composto de fórmula (I), incluindo hidratos, isômeros solvatos, formas cristalinas e não cristalinas, seus isomorfos, polimorfos e metabólitos. Por exemplo, os compostos de fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem existir em formas não solvatadas ou solvatadas. Quando o solvente ou água estiver ligado firmemente, o complexo vai ter uma estequiometria bem definida independente de umidade. Quando, porém, o solvente ou a água estiver fracamente ligado, como em solvatos formadores de canal e compostos higroscópicos, o teor de água/solvente será dependente da umidade e das condições de secagem. Em tais

casos, não estequiometria será a norma. Estereoisômeros dos compostos (I) incluem isômeros cis e trans, isômeros rotacionais, isômeros conformacionais e tautômeros dos compostos da invenção, incluindo compostos exibindo mais do que um tipo de isomeria; e suas misturas (tais como racematos e pares diastereoisméricos). A menos que indicado o contrário, a expressão “compostos de fórmula (I)” incluem formas tautoméricas de compostos. Onde isômeros estruturais são interconvertíveis via barreira de baixa energia, isomeria tautomérica (tautomeria) pode ocorrer. Isso pode tomar a forma de tautomeria prótica em compostos da invenção contendo, por exemplo, um grupo imino, ceto ou oxima, ou a denominada tautomeria de valência em compostos que contêm uma porção química aromática. Segue que um único composto pode exibir mais do que um tipo de isomeria. As várias proporções de tautômeros em forma sólida e líquida é dependente de vários substituintes na molécula, assim como da técnica de cristalização usado para isolar o composto.

#### COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MEDICAMENTO E USO

[139] A invenção também se refere uma composição farmacêutica compreendendo um composto ilustrado acima.

[140] Assim, a invenção se refere a uma composição compreendendo pelo menos um composto da invenção e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[141] De acordo com uma modalidade, a invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos a um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[142] Como é sabido a uma pessoa versada na técnica, várias formas de excipientes podem ser adaptadas a um modo de administração e algumas delas podem promover a eficiência da molécula ativa, por exemplo, promovendo um perfil de liberação fornecendo essa molécula ativa de maneira geral mais eficientemente para o tratamento desejado.

[143] As composições farmacêuticas da invenção são, portanto, capazes de ser administrados em várias formas, por exemplo, como forma injetável, pulverizável ou ingerível, por exemplo, via rota intramuscular, intravenosa, subcutânea, intradérmica, oral, tópica, retal, vaginal, oftálmica, nasal, transdérmica ou parenteral. A presente

invenção cobre notavelmente o uso de um composto de acordo com a presente invenção para a produção de uma composição, particularmente uma composição farmacêutica.

[144] Tal medicamento pode tomar a forma de uma composição farmacêutica adaptada para administração oral, que pode ser formulada usando carreadores farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos no estado da técnica em dosagens adequadas. Tais carreadores permitem as composições farmacêuticas serem formuladas como tablets, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e similares, para a ingestão pelo paciente. Além dos princípios ativos, essas composições farmacêuticas podem conter carreadores farmaceuticamente aceitáveis adequados compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam processar os compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. Outros detalhes sobre técnicas para formulação e administração podem ser encontrados na última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.).

[145] A composição da invenção também pode tomar a forma de uma composição farmacêutica ou cosmética para administração tópica.

[146] Tais composições podem estar presentes na forma de um gel, pasta, pomade, creme, loção, suspensão líquida, solução aquosas-alcoólicas ou oleosas ou dispersões da loção ou um tipo de cera, ou géis anidros ou lipofílicos, ou emulsões com consistência de líquido ou semissólido do tipo leite, obtidas por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa ou vice versa, ou de suspensões ou emulsões de consistência macia, semissólida do tipo creme ou gel, ou, alternativamente, de microemulsões, de microcápsulas, de micropartículas ou de dispersões vesiculares ao tipo iônico e/ou não iônico. Essas composições são preparadas de acordo com métodos padrões.

[147] A composição de acordo com a invenção pode compreender qualquer ingrediente comumente usado em dermatologia ou produtos cosméticos. Ela pode compreender pelo menos um ingrediente selecionado de agentes de gelificante hidrofílicos ou lipofílicos, agentes ativos hidrofílicos ou lipofílicos, conservantes, emoliente, polímeros que melhoram a viscosidade, umectantes, tensoativos,

conservantes, antioxidantes, solventes, perfumes, cargas, agentes de classificação, bactericidas, absorventes de odor e matéria de coloração.

[148] Como óleos que podem ser usados na invenção, óleos minerais (parafina líquida), óleos vegetais (fração líquida de manteiga de carité, óleo de girassol), óleos animais, óleos sintéticos, óleos de silicone (ciclometicona) e óleos fluorados podem ser mencionados. Álcoois graxos, ácidos graxos (ácido esteárico) e ceras (parafina, carnaúba, cera de abelha) também podem ser usadas como substâncias graxas.

[149] Emulsificadores que podem ser usados na invenção incluem, por exemplo, estearato de glicerol, polissorbato 60 e a mistura PEG-6/PEG-32/estearato de glicol.

[150] Agentes gelificantes hidrofílicos que podem ser usados na invenção incluem, por exemplo, polímeros de carboxivinila (carbômeros), copolímeros acrílicos, tais como copolímeros de acrilato/alquilacrilato, poliacrilamidas, polissacarídeos, tais como hidroxipropilcelulose, argilas e gomas naturais. Agentes gelificantes lipofílicos que podem ser usados na invenção incluem, por exemplo, argilas modificadas, tais como bentonas, sais metálicos de ácidos graxos, tais como estearato de alumínio, e sílica hidrofóbica, ou alternativamente etilcelulose e polietileno.

[151] Como agentes ativos hidrofílicos, proteínas ou hidrolisados de proteína, aminoácidos, polióis, ureia, alantoína, açúcares, derivados de açúcar, vitaminas, amido e extratos vegetais, em particular de Aloe Vera, podem ser usados.

[152] Como agentes ativos lipofílicos, retinol (vitamina A) e seus derivados, tocoferol (vitamina E) e seus derivados, ácidos graxos essenciais, ceramidas e óleos essenciais podem ser usados. Esses agentes adicionam características hidratantes ou de amaciamento cutâneo extra quando utilizados.

[153] Em adição, um tensoativo pode ser incluído na composição de tal forma que fornece penetração mais funda do composto para mostrar uma atividade antiproliferativa contra uma grande variedade de linhagens celulares tumorais como agente único ou em combinação com outros agentes citotóxicos.

[154] Entre os ingredientes contemplados, a invenção abrange agentes de aprimoramento de penetração selecionados, por exemplo, do grupo consistindo em

óleo mineral, água, etanol, triacetina, glicerina e propileno glicol; agentes de coesão selecionados, por exemplo, do grupo consistindo em poli-isobutila, acetato de polivinila e álcool polivinílico e agentes espessantes.

[155] Métodos químicos de aprimoramento de absorção tópica de fármacos são bem conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, compostos com propriedades de aprimoramento de penetração incluem sulfato laurel sódico (Dugard, P. H. e Sheuplein, R. J., "Effects of Ionic Surfactants on the Permeability of Human Epidermis: An Electrometric Study," J. Invest. Dermatol., V,60, pp. 263 a 69, 1973), óxido de lauril amina (Johnson et. al., documento US 4.411.893), azona (Rajadhyaksha, documentos US 4.405.616 e 3.989.816) e sulfóxido de decilmetila (Sekura, D. L. e Scala, J., "The Percutaneous Absorption of Alkylmethyl Sulfides," Pharmacology of the Skin, Advances In Biology of Skin, (Appleton-Century Craft) V. 12, pp. 257 a 69, 1972). Observou-se que aumentar a polaridade do grupo principal em moléculas anfóteras aumenta suas propriedades de aprimoramento de penetração, mas ao custo de aumentar suas propriedades de irritação de pele (Cooper, E. R. e Berner, B., "Interaction of Surfactants with Epidermal Tissues: Physiochemical Aspects," Surfactant Science Series, V. 16, Reiger, M. M. ed. (Marcel Dekker, Inc.) pp. 195 a 210, 1987).

[156] Uma segunda classe de produtos químicos de aprimoramento é geralmente denominada como cossolventes. Esses materiais são absorvidos topicamente de maneira relativamente fácil e, por uma variedade de mecanismos, permitem aprimoramento de permeação para alguns fármacos. Etanol (Gale et al., patente nº US 4.615.699 e Campbell et al., patentes nº US 4.460.372 e 4.379.454), sulfóxido de dimetila (documentos US 3.740.420 e US 3.743.727 e US 4.575.515), e derivados de glicerina (documento US 4.322.433) são poucos exemplos de compostos que apresentaram uma habilidade de aprimorar a absorção de vários compostos.

[157] As composições farmacêuticas da invenção podem também ser pretendidas para administração com formulação em aerossol para atingir áreas de trato respiratório de um paciente.

[158] Dispositivos e metodologias para fornecer rajadas de aerossol de uma



formulação de um fármaco são revelados no documento US 5.906.202. Formulações são preferivelmente soluções, por exemplo, soluções aquosas, soluções etanólicas, soluções aquosas/etanólicas, soluções salinas, suspensões coloidais e suspensões microcristalinas. Por exemplo, partículas em aerossol compreendem o princípio ativo mencionado acima e um carreador (por exemplo, um fármaco respiratório farmaceuticamente ativo e um carreador), que são formados forçando a formulação através do bocal, tal bocal é preferencialmente na forma de uma membrana porosa flexível. As partículas têm um tamanho que é suficientemente pequeno de tal maneira que, quando as partículas são formadas, elas permanecem suspensas no ar por uma quantidade de tempo suficiente para que o paciente inale as partículas para dentro dos pulmões do paciente.

[159] A invenção engloba os sistemas descritos no documento US 5.556.611:

- sistemas de gases líquidos (um gás liquefeito é usado como gás propulsor, por exemplo, FCHC de baixo ponto de ebulição ou propano, butano em um recipiente pressurizado),

- suspensão aerossol (as partículas de substância ativa são suspensas em forma sólida na fase líquida propulsora),

- sistema de gás pressurizado (um gás comprimido, tal como nitrogênio, dióxido de carbono óxido nitroso ou ar é usado).

[160] Portanto, de acordo com a invenção, a preparação farmacêutica é feita de modo que a substância ativa é dissolvida ou dispersada em um meio não tóxico aceitável e dita solução ou dispersão é atomizada em um aerossol, isto é, distribuída de maneira extremamente fina em um gás carreador. Isso é tecnicamente possível, por exemplo, na forma embalagem de gás propulsor aerossol, aerossóis de bomba ou outros dispositivos por si só conhecidos para pulverização de líquido e atomização de sólido que, em particular, permitam uma dosagem individual exata.

[161] Portanto, a invenção também está dirigida a dispositivos para aerossol compreendendo o composto conforme definido acima e uma formulação do tipo, preferivelmente com válvulas com dose calibrada.

[162] As composições farmacêuticas da invenção podem também ter como objetivo administração intranasal.

[163] A respeito disso, carreadores farmacêuticamente aceitáveis para administração do composto em superfícies de mucosas nasais serão prontamente apreciados pela pessoa versada na técnica. Esses carreadores são descritos na 16ª edição de Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, Ed. por Arthur Osol.

[164] A seleção de carreadores apropriados depende do tipo de administração particular que é contemplado. Para administração via trato respiratório superior, a composição pode ser formulada em uma solução, por exemplo, água ou salina isotônica, tamponada ou não tamponada, ou como uma suspensão, para administração intranasal como gotas ou como um spray. Preferivelmente, tais soluções ou suspensões são isotônicas em relação às secreções nasais e têm cerca de mesmo pH, em uma faixa de, por exemplo, cerca de pH 4,0 a cerca de pH 7,4 ou, cerca de pH 6,0 a pH 7,0. Tampões devem ser fisiologicamente compatíveis e incluem, a simples título de exemplo, tampões de fosfatos. Por exemplo, um descongestionante nasal representativo é descrito como sendo tamponado em cerca de pH 6,2 (Remington's, Id. Na página). Obviamente, a pessoa versada na técnica pode prontamente determinar um teor adequado salino e pH para um carreador aquoso inócuo para administração nasal e/ou respiratório superior.

[165] Carreadores intranasais comuns incluem géis nasais, cremes, pastas ou pomadas com uma viscosidade de, por exemplo, cerca de 10 a cerca de 3000 cps, ou de cerca de 2500 a 6500 cps ou maior, também podem ser usadas para fornecer um contato mais sustentado com a superfície da mucosa nasal. Tal formulação de carreador viscosa pode ser baseada, a simples título de exemplo, em alquilcelulose e/ou outros carreadores biocompatíveis de alta viscosidade bem conhecidos no estado da técnica (ver, por exemplo, e.g., Remington's, supracitado). Uma alquilcelulose preferida é, por exemplo, metilcelulose em uma concentração na faixa de cerca de 5 a cerca de 1000 ou mais mg por 100 ml de carreador. Uma concentração mais preferida da metilcelulose é, a simples título de exemplo, de cerca de 25 a cerca de 150 mg por 100 ml de carreador.

[166] Outros ingredientes, tais como conservantes, colorantes, lubrificantes ou óleos viscosos minerais ou vegetais, perfumes, extratos de planta naturais ou sintéticos, tais como óleos aromáticos e umectantes e beneficiador de viscosidade,

tais como glicerol, conhecidos podem ser incluídos para fornecer viscosidade, retenção de umidade e textura e odor agradáveis adicionais para a formulação. Para soluções ou suspensões de administração nasal de acordo com a invenção, vários dispositivos são disponíveis no estado da técnica para a geração de gotas, gotículas e sprays.

[167] Uma unidade de dosagem pré-misturada incluindo um contador de gotas ou dispositivo de spray contendo uma solução ou suspensão para fornecimento como gotas ou como spray é preparada contendo uma ou mais doses do fármaco a ser administrado e é outro objeto da invenção. A invenção também inclui um kit contendo um ou mais doses de desidratadas em unidade do composto junto com qualquer sal e/ou agente de tamponamento, conservantes, colorantes e similares necessários, prontos para preparação de uma solução ou suspensão por adição de uma quantidade de água adequada.

[168] Outro aspecto da invenção é direcionado para o uso de dito compôs para produção de um medicamento. Especialmente, a invenção se refere a um medicamento compreendendo um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outras palavras, a invenção abrange um método de tratamento contra uma doença inibindo a proliferação de células tumorais compreendendo administração de uma quantidade eficiente de pelo menos um composto conforme definido acima para um paciente em necessidade de tal tratamento.

[169] Vantajosamente, os compostos de acordo com a invenção podem ser usados em uma quantidade eficiente. Essas quantidades são geralmente compreendidas entre 0, mg e 2 g do composto da invenção por dia por quilograma de peso corporal.

[170] Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada para um método para modular, regular e/ou inibir células de proliferação. Dito método compreende administrar para células pelo menos um composto de fórmula (I) como definido acima, tal como um composto de fórmula (II) ou (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[171] O método presentemente revelado pode ser para tratar uma doença ou

transtorno hematológico e/ou proliferativo em um paciente. Em uma modalidade específica, a doença ou transtorno é uma doença ou um transtorno proliferativo. Em uma modalidade específica, a doença ou o transtorno é uma doença ou um transtorno hematológico. Em uma modalidade específica, a doença ou transtorno é uma doença ou transtorno proliferativo hematológico. Em uma modalidade específica, a doença é câncer.

[172] Em uma modalidade, dito paciente foi diagnosticado tendo uma doença ou um transtorno proliferativo. Em uma modalidade, dito paciente foi diagnosticado tendo uma doença ou um transtorno proliferativo.

[173] Em uma modalidade, os métodos presentemente revelados não induzem nem levam à inibição de proteína quinases.

[174] Doenças e transtorno conhecidos por serem associados com essas doenças hematológicas e proliferativas incluem, por exemplo:

- distúrbios hematológicos, como linfomas e leucemias incluindo linfoma não Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfomas de célula do manto, leucemia linfocítica crônica de células B/linfoma linfocítico de pequenas células (SLL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma de Burkitt e linfomas de células T periféricos (PTCL); assim como mieloma múltiplo (MM), síndrome mielodisplásica (MDS), mielodisplasia com mielofibrose;

- doenças proliferativas, tais como mastocitose incluindo urticária pigmentosa (UP), telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP), mastocitose sistêmica indolente, mastocitose sistêmica agressiva e mastocitose sistêmica leucêmica;

- doenças proliferativas, tais como tumores sólidos incluindo câncer de cabeça e pescoço, melanoma, carcinoma renal, carcinoma estomacal, carcinoma hepático, carcinoma neuronal, carcinoma colorretal, carcinoma pancreático, carcinoma pulmonar, carcinoma neuronal, glioblastoma multiforme, carcinoma ósseo, osteossarcoma, sarcoma de Ewing, carcinoma mamário, carcinoma no ovário e carcinoma na próstata.

[175] Um composto de fórmula (I), tal como um composto de fórmula (II) ou (III),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser usada para tratamento de uma doença ou transtorno como revelado acima, tais como transtornos hematológicos e/ou transtornos proliferativos. Transtorno proliferativo pode ser câncer.

[176] Em uma modalidade, um composto de fórmula, tal como um composto de fórmula (II) ou (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é para uso em tratamento de uma doença ou um transtorno como revelado acima, tal como doenças ou transtornos hematológicos e/ou proliferativos. Em uma modalidade específica, a doença ou o transtorno é uma doença ou um transtorno proliferativo. Em uma modalidade específica, a doença ou o transtorno é uma doença ou um transtorno hematológico. Em uma modalidade específica, a doença ou o transtorno é uma doença ou um transtorno proliferativo hematológico. Em uma modalidade específica, a doença é câncer.

[177] Em uma modalidade específica, compostos de fórmula (I) são para uso em modulação, regulação e/ou inibição de proliferação de linhagens celulares tumorais hematopoiéticas. Em uma modalidade específica, compostos de fórmula (I) são para uso em modulação, regulação e/ou inibição de proliferação de linhagens celulares de tumores sólidos.

[178] Nos métodos presentemente revelados, o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser usado como único ingrediente farmacêutico ativo ou em combinação com outro ingrediente farmacêutico ativo. Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado como único ingrediente farmacêutico ativo. Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado em combinação com outro ingrediente farmacêutico ativo.

[179] A presente invenção se refere a um método para prevenção ou tratamento de uma doença ou um transtorno selecionado de transtornos hematológicos e transtornos proliferativos, este método compreendendo simultaneamente ou sequencialmente administrar para um paciente humano ou animal em sua necessidade pelo menos um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com outro ingrediente farmacêutico ativo, em

quantidades suficientes para fornecer um efeito terapêutico.

[180] A presente invenção é direcionada para uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), tal como um composto de fórmula (II) ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um outro agente farmacêutico ativo como uma preparação combinada para uso sequencial, simultâneo ou separado no tratamento de uma doença ou um transtorno selecionado do grupo consistindo em transtornos hematológicos e transtornos proliferativos.

[181] A presente invenção está direcionada para o uso de um composto de fórmula (I), tal como um composto de fórmula (II) ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo opcionalmente em combinação com outro agente ativo farmaceuticamente para a produção de um medicamento para o tratamento de uma doença ou um transtorno selecionado do grupo consistindo em um transtorno hematológico e um transtorno hematológico.

[182] Embora métodos e usos revelados acima se refiram a um composto de fórmula, tal como um composto de fórmula (II) ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sempre que tecnicamente compatível, entende-se que eles se referem igualmente a composições farmacêuticas incluindo os mesmos compostos.

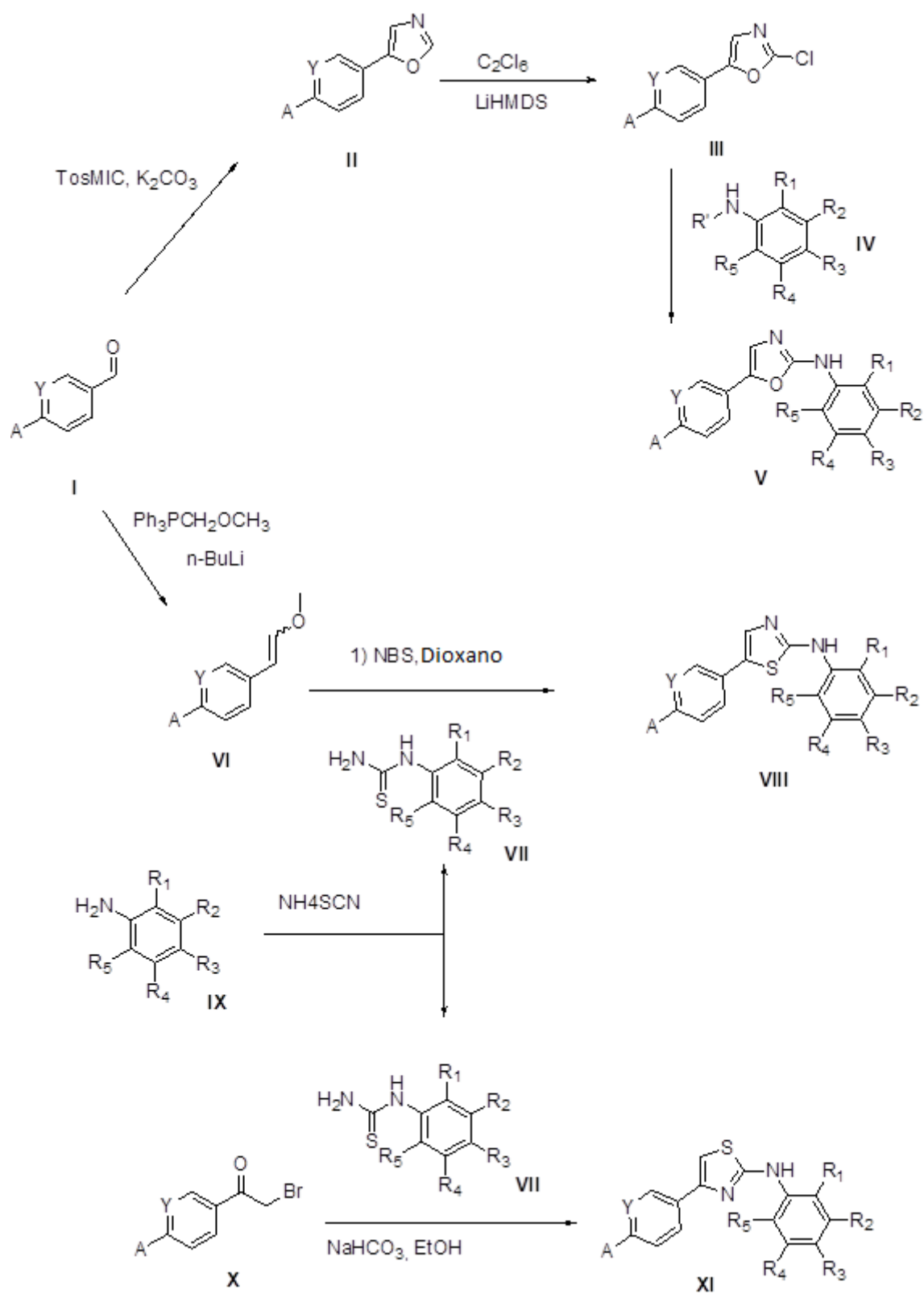
#### PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

[183] Compostos da invenção podem ser preparados por diversos métodos incluindo métodos esboçados nos Esquemas 1-2, em que os substituintes são como definidos na fórmula (I), acima, exceto onde adicionalmente notado. Os métodos sintéticos descritos abaixo são meramente exemplares e os compostos da invenção podem ser sintetizados por rotas alternativas como apreciado por pessoas versada na técnica.

[184] Consequentemente, aa síntese dos derivados de amino-oxazol V ocorreu primeiramente uma reação com aldeídos aromáticos I com isocianeto de *p*-toluenossulfonilmetila (TosMIC) para prepara os derivados de oxazol correspondentes II usando o método de Van Leusen *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, 1972, 23, 2369) (Esquema). Aldeídos não comerciais foram preparados usando métodos da literatura para introduzir um grupo aldeído ou do composto aromático bromado correspondente usando um reagente organometálico e DMF o da oxidação do

tolueno correspondente de acordo com o método Frey *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, 2001, 39, 6815) ou da reação empregando a dibromação de bromopicolinas seguido por hidrólise usando uma solução aquosa de carbonato de cálcio usado no método de Bombrun *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, 2005, 36, 6033). Segundamente, aqueles compostos II foram então adicionalmente funcionalizados por desprotonação da porção química oxazol por uma base orgânica adequada e cloração eletrofílica subsequente foi usada para prepara os compostos 2-cloro-oxazol III. Uma reação de deslocamento nucleofílico por compostos anilínicos IV (em que R' é hidrogênio), na presença de um solvente adequado, tal como álcool e com aquecimento em temperatura elevada, deve geralmente alcançar os compostos finais desejados V. Compostos V podem também ser obtidos reagindo compostos IV (em que R' é um grupo acetila) e compostos II na presença de hidreto de só e em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano ou dimetilformamida (documento WO/2007/131953).

[185] A síntese dos derivados de aminotiazol VIII ocorreu primeiramente reagindo aldeídos aromáticos com cloreto (metoximetil)trifenil fosfônio para preparar derivados de éter enólico VI usando reação de Wittig descrita por Iwao *et al.* (*J. Org. Chem.* 2009, 74, 8143). Segundamente, uma ciclização foi realizada com o éter enólico VI, derivados de tioureia VII e *N*-bromosuccinimida (NBS) usando o método Zhao *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 2101). Os derivados de tioureia VII foram sintetizados reagindo anilina IX e tiocianato de amônio.



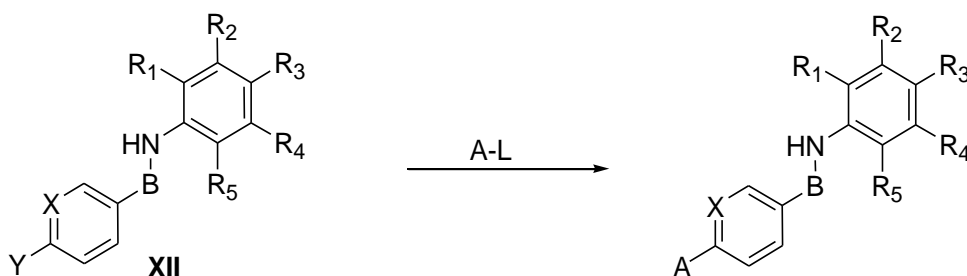
ESQUEMA 1

[186] A síntese de derivados de aminotiazol XI ocorreu usando reação de



Hantzsch por uma ciclização com a 2-bromocetona X e derivados de tioureia VII sob condições básicas na presença de um solvente adequado, tal como álcool e com aquecimento em temperatura elevada.

[187] Compostos de fórmula (I) podem alternativamente ser preparados por reação de acoplamento de cobre ou paládio de acordo com o esquema 2 abaixo, reagindo o composto XII e heterociclo A-L opcionalmente substituído, em que Y pode ser I, Br ou Cl e L é hidrogênio, ácido borônico, éster borônico ou trialqui estanila. Uma pessoa versada na técnica é capaz de reconhecer que os compostos XII podem alternativamente ser preparados de acordo com o protocolo esboçado no esquema 1 acima.



ESQUEMA 2

#### EXEMPLOS

[188] A invenção é ilustrada agora por Exemplos que representam modalidades atualmente preferidas que fazem parte da invenção, mas de maneira alguma são usados para limitar seu escopo.

#### A. SÍNTESE DO COMPOSTO

[189] A invenção será completamente entendida por referência aos exemplos preparativos seguintes, mas eles não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção. Geral: Todos os produtos químicos usados foram produtos reagentes de qualidade comercial. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia de camada fina usando gel de sílica pré-revestido 60F 254, placas Merck TLC, que foram visualizadas sob luz UV. Multiplicidades em espectro de RMN de  $^1\text{H}$  são indicados como singlete (s), singlete largo (br s), duplete (d), tripleto (t), quadruplete (q) e multiplete (m) e o espectro de RMN foi realizado em um espectrômetro de Bruker ou em 300 ou em 500 MHz.

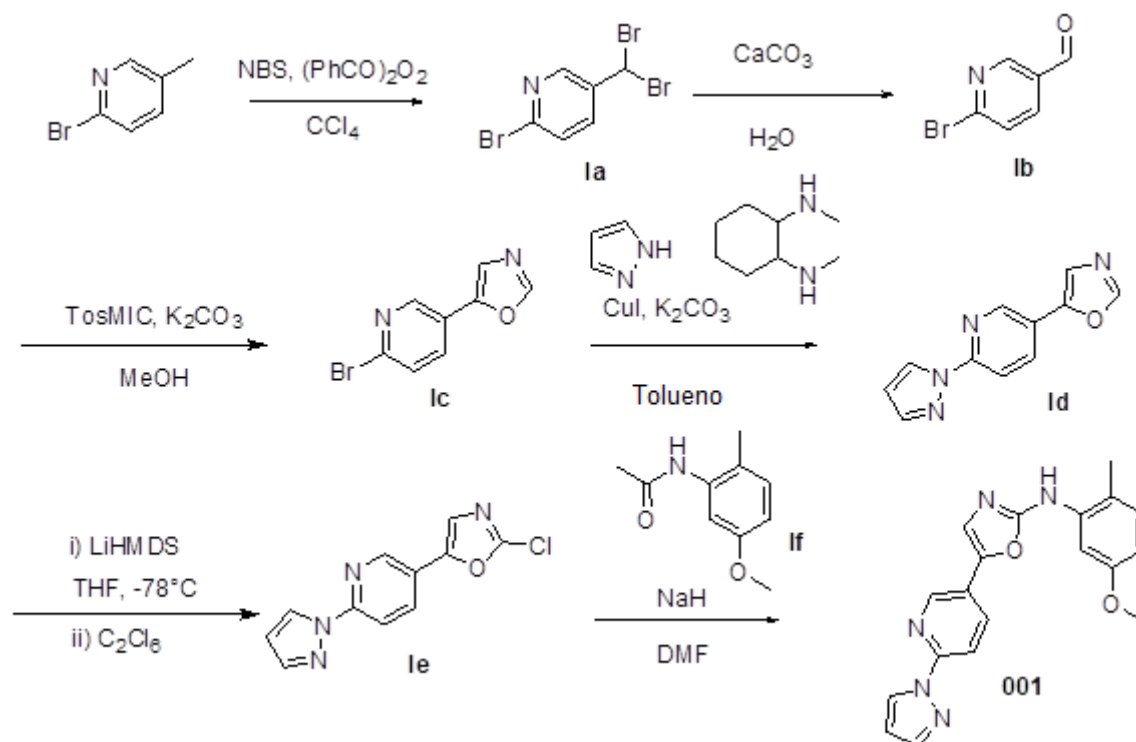
#### ABREVIATÓES

<i>n</i> -Buli	<i>n</i> -Butil lítio
<i>t</i> -BuOH	Álcool <i>Terc</i> -Butílico
CaCO <sub>3</sub>	Carbonato de cálcio
CCl <sub>4</sub>	Tetracloroeto carbono
C <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub>	Hexacloroetano
CDCl <sub>3</sub>	Deuteroclorofórmio
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cézio
CuI	Iodeto cuproso
DCC	Diciclo-hexilcarbodi-imida
DCM	Diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Sulfóxido de Hexadeuterodimetila
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
h	Hora(s)
H <sub>2</sub> O	Água
H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Hidrazina mono-hidrato
HCl	Ácido clorídrico
Conc. HCl	Ácido clorídrico concentrado (37%)
HOBt	Hidroxibenzotriazol
iPrOH	2-Propanol
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potássio
KHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de potássio
LiHMDS	Lítio bis(trimetilsilil)amida
MeOH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnésio
Min.	Minutos

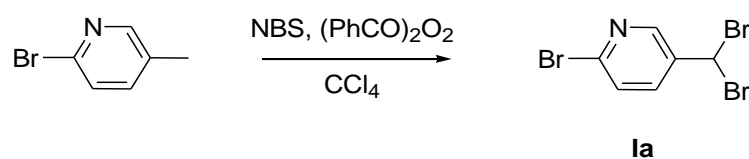
NaCl	Cloreto de sódio
NaH	Hidreto de sódio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sódio
NaNO <sub>2</sub>	Nitrito de sódio
NaOEt	Etóxido de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NBS	N-bromo-succinimida
NH <sub>4</sub> Cl	Cloreto de amônio
NH <sub>4</sub> SCN	Tiocianato de amônio
Pd/C	Paládio em carbono 10% em p/p
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibenzilidenacetona)dipaládio(0)
PE	Éter de petróleo
(PhCO) <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de benzoíla
SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	Cloreto estanoso di-hidrato
RT	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TosMIC	Isocianeto de <i>p</i> -Toluenossulfonilmetila
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano

A.1. COMPOSTO 001:

ABORDAGEM SINTÉTICA DO COMPOSTO 001

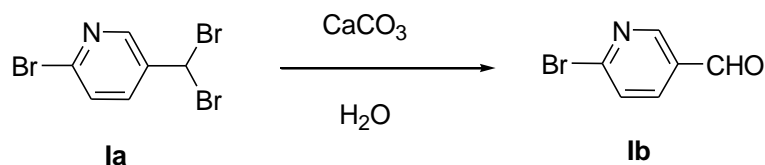


#### PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-5-(DIBROMOMETIL)PIRIDINA (IA)



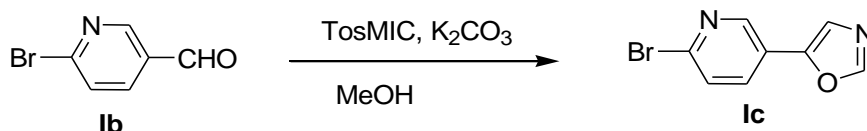
[190] Em uma solução de 2-Bromo-5-metil-piridina (3,000 g, 17,44 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (30mL) foram adicionados N-bromosuccinimida (6,829 g, 38,36 mmol) e peróxido de benzoíla (506 mg, 2,09 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90°C por 16 horas sob condições de escuridão. A mistura de reação foi resfriada e PE foi adicionado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com mais PE. A mistura resfriada for evaporada até a secura, diluída em água e extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram sevos sobre  $\text{MgSO}_4$  filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 10% de EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário Ia (4,6g, 80%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,61 (s, 1H).

#### PREPARAÇÃO DE 6-BROMONICOTINALDEÍDO (IB)



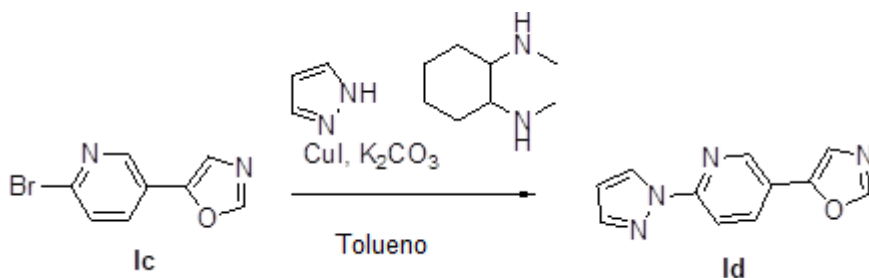
[191] Uma solução de intermediário Ia (3,650 g, 11,07 mmol), carbonato de cálcio (2,437 g, 24,35 mmol) em água (80mL) foi agitada a 105°C por 16 horas. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados para render o intermediário Ib (1,890 g, 92%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

#### PREPARAÇÃO DE 5-(6-BROMOPIRIDIN-3-IL)OXAZOL (IC)



[192] Em uma solução de intermediário Ib (1,600 g, 8,60 mmol) em MeOH (35mL) foram adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,567 g, 25,80 mmol) e TosMIC (2,015 g, 10,32 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura resfriada foi evaporada até a secura, diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de fel de sílica usando 30% de EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário IC (1,371 g, 71%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H).

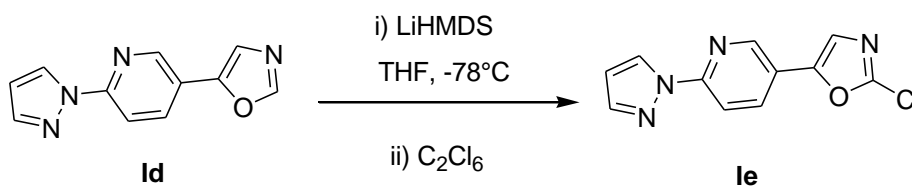
#### PREPARAÇÃO DE 5-(6-(1H-PIRAZOL-1-IL)PIRIDIN-3-IL)OXAZOL (ID)



[193] Em um tubo selado, em uma solução de intermediário Ic (1,000 g, 4,44

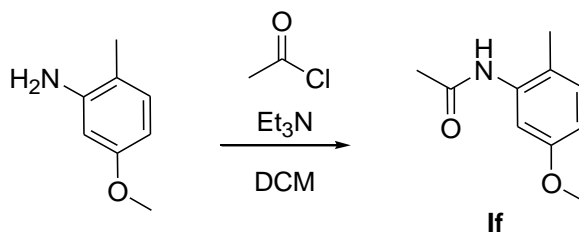
mmol) em tolueno seco (6 ml) são adicionados sucessivamente pirazol (454 mg, 6,66 mmol), carbonato de potássio (1,228 g, 8,88 mmol), *rac-trans-NmN'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (137  $\mu$ L, 0,89 mmol) e iodeto cuproso (42 mg, 0,22mmol). A mistura de reação foi agitada a 110°C por 3 dias. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 30% de EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render um intermediário Id (817 mg, 87%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,6, 1,7 Hz, 1H).

PREPARAÇÃO DE 5-(6-(1H-PIRAZOL-1-IL)PIRIDIN-3-IL)-2-CLORO-OXAZOL (IE)



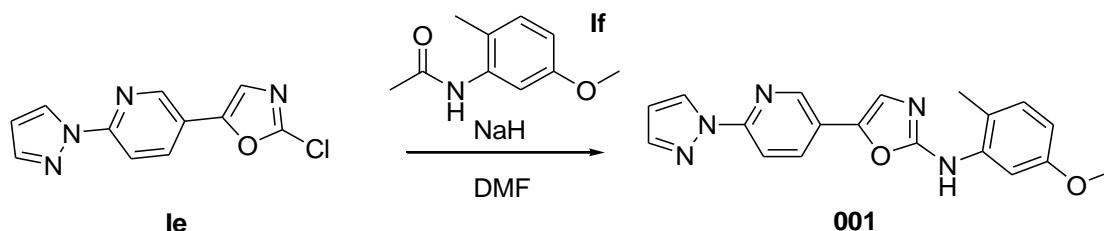
[194] Em uma solução agitada de intermediário Id (817 mg, 3,85 mmol) em THF seco (26 ml) foi adicionada uma solução de LiHMDS em THF seco (4,23 ml, 4,23 mmol) gota a gota a -78°C por 10 min. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 min. Então, C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (1,094 g, 4,62 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 30% de EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário Ie (736 mg, 78%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,72 – 6,55 (m, 1H).

PREPARAÇÃO DE N-(5-METOXI-2-METILFENIL)ACETAMIDA (IF)



[195] Em uma solução de 5-Metoxi-2-metil-fenilamina (4.000 g, 29,16 mmol) em DCM seco (60 ml) foram adicionados sucessivamente Et<sub>3</sub>N seco (12,2 ml, 87,48 mmol) e cloreto de acetila (4,2 ml, 58,32 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com DCM duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 40 a 60% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário If (4,952 g, 95%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (dd, *J* = 8,3, 2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

PREPARAÇÃO DE 5-(6-(1H-PIRAZOL-1-IL)PIRIDIN-3-IL)-N-(5-METOXI-2-METILFENIL)OXAZOL-2-AMINA (001)

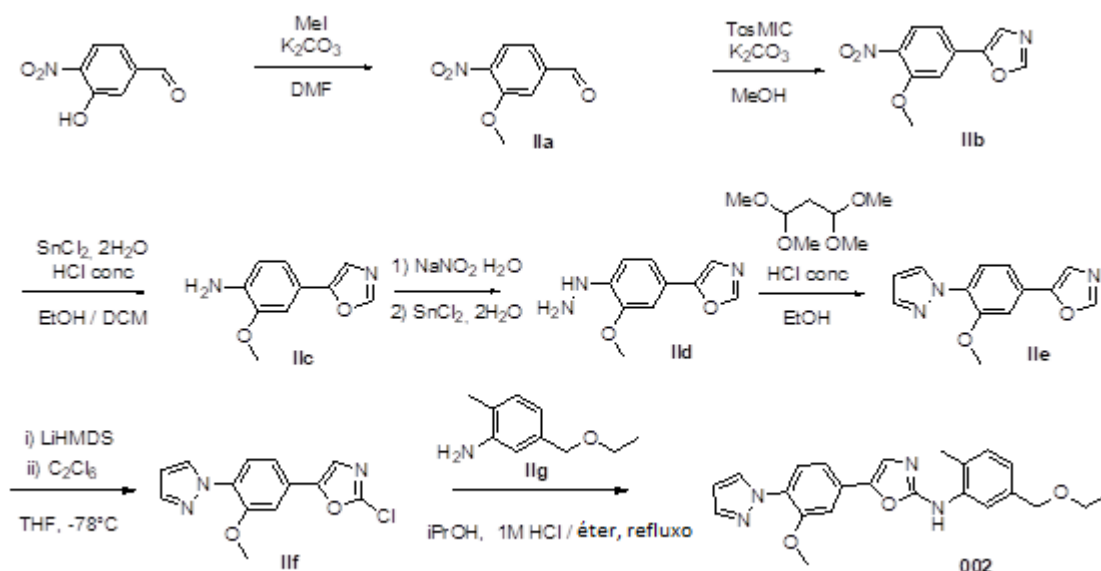


[196] Em uma solução de hidreto de sódio 60% dispersão em óleo mineral (162 mg, 4,06 mmol) em DMF seco (5 ml) foi adicionado uma solução do intermediário If (363 mg, 2,03 mmol) em DMF seco (5 ml) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e a solução de intermediário I3 (500 mg, 2,03 mmol) em DMF seco (5 ml) foi adicionada gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada por 3 horas a 0°C. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl (3 vezes), secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 10 a 30% EtOAc/ciclohexano como eluente para render 001 (480 mg, 68%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-

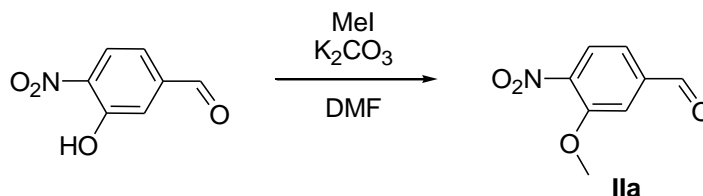
$d_6$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,68 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,12 (dd,  $J = 8,6$ , 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,09 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,66 – 6,51 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

## A.2. COMPOSTO 002:

### ABORDAGEM SINTÉTICA DO COMPOSTO 002



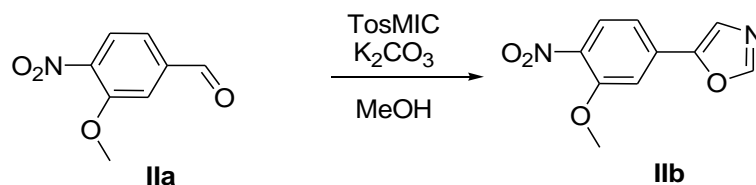
### PREPARAÇÃO DE 3-METOXI-4-NITROBENZALDEÍDO (IIA)



[197] Em uma solução de 3-hidróxi-4-nitrobenzaldeído (2,000 g, 11,98 mmol) em DMF (24 ml) foram adicionados  $K_2CO_3$  (1,687 g, 12,22 mmol) e iodometano (1,52 ml, 24,44 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura por 4 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de  $NaHCO_3$  (3 vezes), com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre  $MgSO_4$ , filtrados e evaporados para render o intermediário IIa (2,137 g, 98%). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,06 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,1$ , 1,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

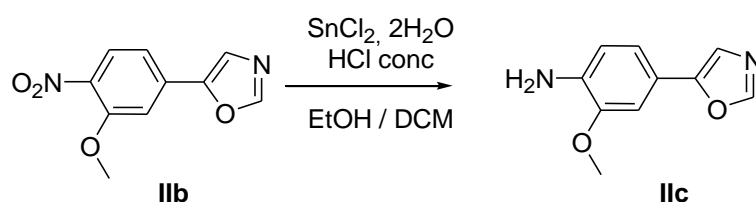
### PREPARAÇÃO DE 5-(3-METOXI-4-NITROFENIL)OXAZOL (IIB)





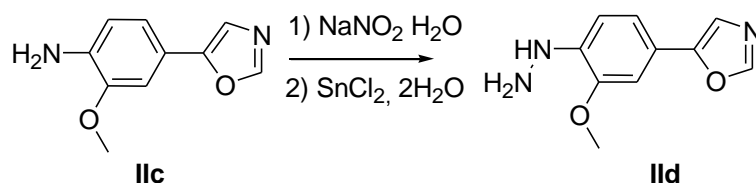
[198] Preparado como para o intermediário Ic acima do intermediário Ila para render o intermediário I Ib (2,708 g, 100%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,4$ , 1,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

#### PREPARAÇÃO DE 2-METOXI-4-(OXAZOL-5-IL)ANILINA (IIC)



[199] Em uma solução de intermediário I Ib (2,708 g, 12,30 mmol) em EtOAc/DCM (104;46 ml) foram adicionados  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (13,875 g, 61,50 mmol) e Conc. HCl (10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura por 16 horas. Água foi adicionada e uma solução aquosa de NaOH (2,5 M) foi adicionada até chegar a um pH básico. O produto bruto foi extraído com DMC duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 40% de EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário I Ic (1,972 g, 84%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 8,0$ , 1,8 Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

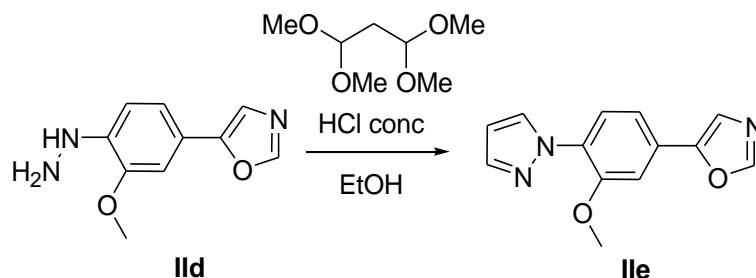
#### PREPARAÇÃO DE 5-(4-HYDRAZINIL-3-METOXIFENIL)OXAZOL (IID)



[200] Em uma suspensão do intermediário I Ic (1,972 g, 10,37 mmol) em HCl 6N (25 ml) foi adicionada uma solução de  $\text{NaNO}_2$  (787 mg, 11,47 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . A reação foi misturada a  $0^\circ\text{C}$  por 15 min. Então,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (6,784

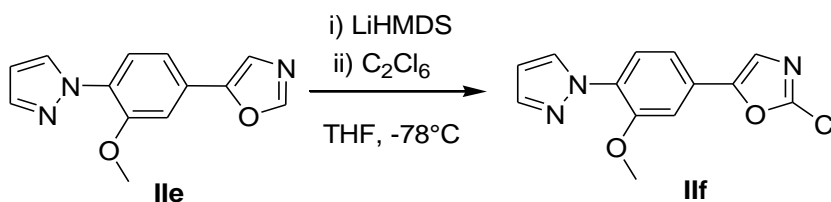
g, 30,07 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 horas. Uma solução de NaOH 2,5N foi adicionada até chegar a um pH básico e o produto bruto foi extraído com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados para render o intermediário Ild (1,834 g, 86%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).

PREPARAÇÃO DE 5-(3-METOXI-4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL (IIE)



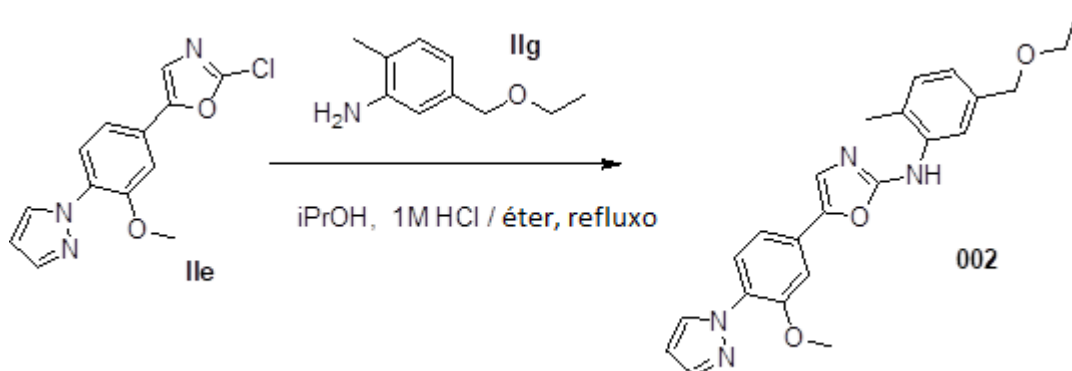
[201] Em uma suspensão de intermediário Ild (1,834 g, 8,94 mmol) em EtOH (30 ml) foram adicionados malonaldeído bis(dimetil acetal) (1,63 ml, 9,84 mmol) e conc. HCl (1 ml). A mistura de reação foi agitada a 70°C por 2 horas. A mistura resfriada foi evaporada até a secura, diluída com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, uma solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 30% EtOAc/ciclohexano como eluente para render o intermediário IIE (1,380 g, 64%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,46 – 6,43 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

PREPARAÇÃO DE 2-CLORO-5-(3-METOXI-4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL (IIF)



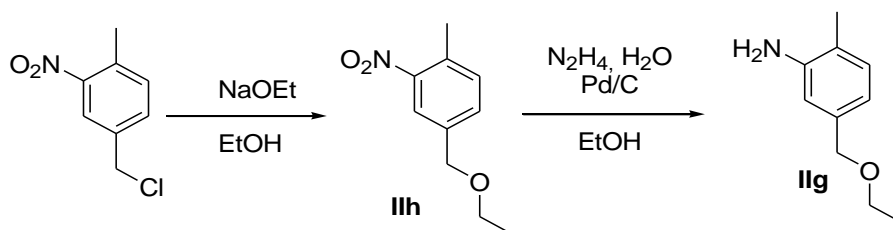
[202] Preparado como para o intermediário Ie acima do intermediário IIf seguido de cromatografia por gel de sílica usando 0 a 20% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário IIf (1,380 g, 88%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,48 – 6,42 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

PREPARAÇÃO DE N-(5-(ETOXIMETIL)-2-METILFENIL)-5-(3-METOXI-4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL-2-AMINA (002)

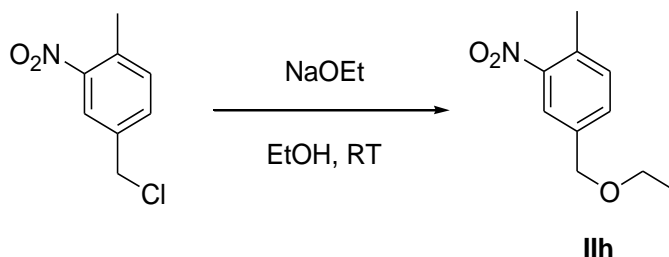


[203] Em uma solução de intermediário Ile (300 mg, 1,09 mmol) em iPrOH seco (2 ml) foram o intermediário IIg (171 mg, 1,04 mmol) e solução de HCl em éter (1,52  $\mu\text{L}$ , 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90°C por 16 horas. A mistura resfriada foi evaporada até a secura, diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 40% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário 002 (230 mg, 55%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,95 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 6,52 – 6,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

ABORDAGEM SINTÉTICA DE (IIG)

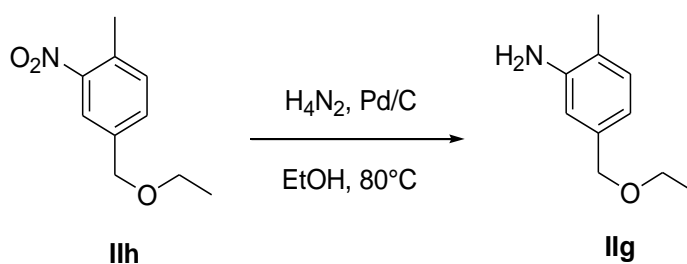


PREPARAÇÃO DE 4-ETOXIMETIL-1-METIL-2-NITRO-BENZENO (IIh)



[204] Em uma solução de etóxido de sódio (75 ml, 246,42 mmol) em etano seco foi adicionado clorometil-1-metil-2-nitro-benzeno (15,000 g, 82,14 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Água foi adicionada e etanol foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi extraído com DCM duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 30% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário IIh (15,364 g, 96%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,56 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

PREPARAÇÃO DE 5-ETOXIMETIL-2-METIL-FENILAMINA (IIg)

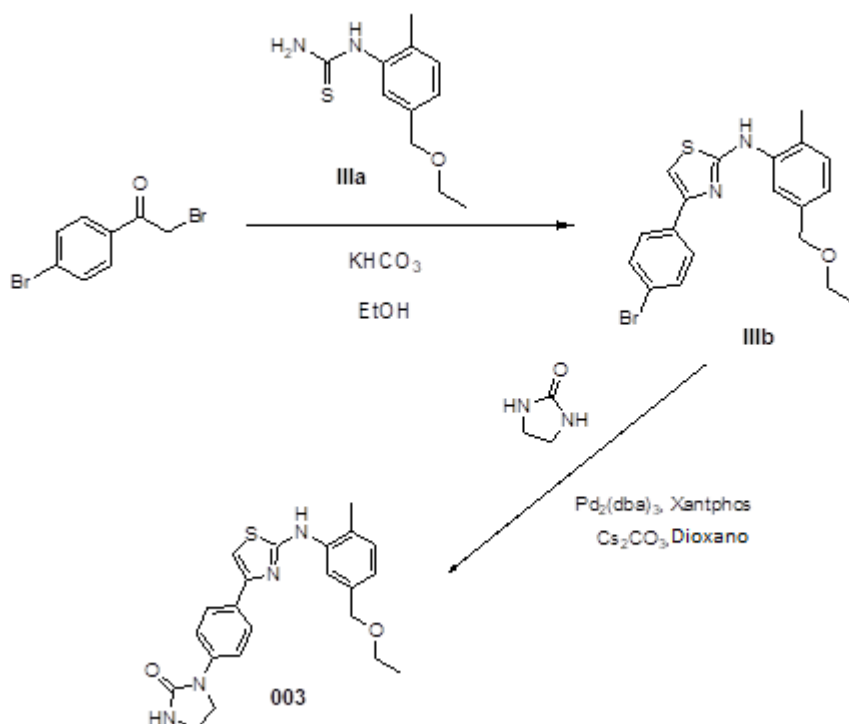


[205] Em uma solução de intermediário IIh (15,364 g, 78,70 mmol) em etanol (500 ml) foram adicionados sucessivamente Pd/C (5,405 g, 0,33% em p/p) e hidrazina mono-hidrato (10,7 ml, 212,49 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 80°C por 2 horas. Então, a mistura quente foi filtrada em sachê de celite® e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado para render o intermediário

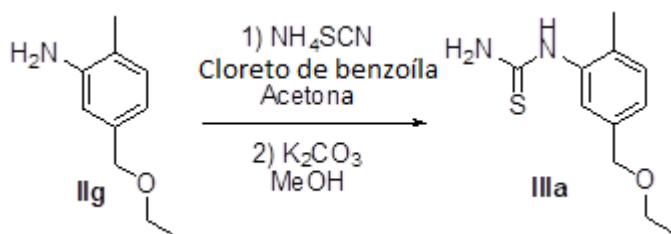
IIg (13,779 g, 100%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,01 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,67 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,51 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

### A.3. COMPOSTO 003:

#### ABORDAGEM SINTÉTICA DO COMPOSTO 003



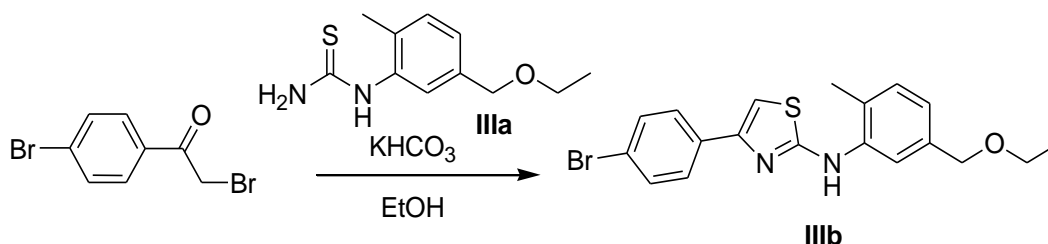
#### PREPARAÇÃO DE 1-(5-(ETOXIMETIL)-2-METILFENIL)TIOUREIA (IIIA)



[206] Em uma solução de tioisocianato de potássio (2,534 g, 33,29 mmol) em acetona (35 ml) foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente uma solução de cloreto de benzoíla (3,5 ml, 30,26 mmol). A mistura de reação foi agitada por 15 minutos a  $50^\circ\text{C}$ . Então, uma solução de intermediário IIg (5,000 g, 30,26 mmol) em acetona (15 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a  $50^\circ\text{C}$  por 15 minutos. Água foi adicionada e o sólido foi filtrado, lavado com mais água e éter para render um sólido branco. Uma solução do carbonato de potássio anterior (7,946 g,

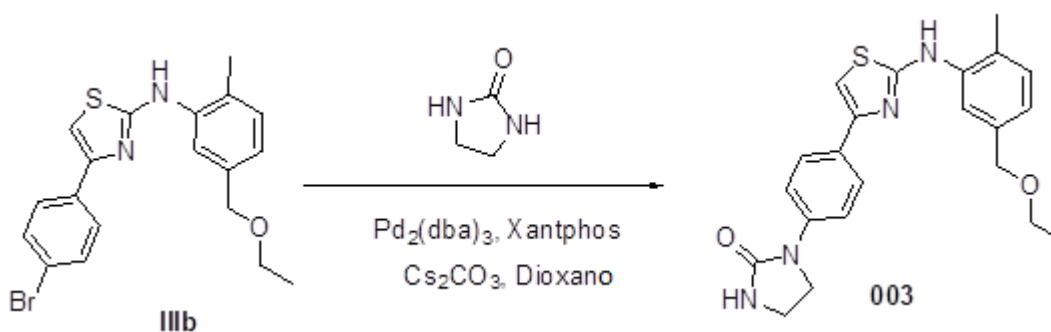
57,49 mmol) em MeOH (27 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Metanol foi removido sob pressão reduzida e o sólido foi lavado com água e éter para render o intermediário IIIa (5,800 g, 78%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,20 (s, 1H), 7,21 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,14 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

PREPARAÇÃO DE 4-(4-BROMOFENIL)-N-(5-(ETOXIMETIL)-2-METILFENIL)TIAZOL-2-AMINA (IIIB)



[207] Em uma solução de 2,4-dibromoacetofenona (1,500 g, 5,39 mmol) em EtOH (54 ml) foram adicionados intermediário IIIa (1,211 g, 5,39 mmol) e bicarbonato de potássio (1,621 g, 16,02). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 16 horas. A mistura resfriada foi evaporada até a secura, diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 30% de EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário IIb (2,000 g, 92%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,50 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

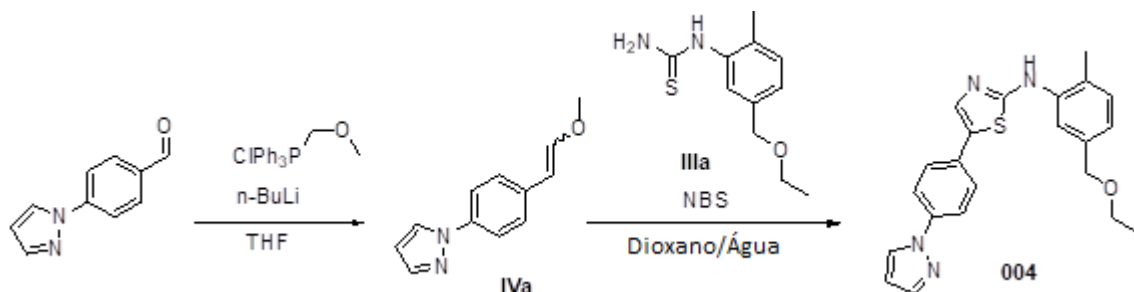
PREPARAÇÃO DE 1-{4-[2-(5-ETOXIMETIL-2-METIL-FENILAMINO)-TIAZOL-4-IL]-FENIL}-IMIDAZOLIDIN-2-ONA (003)



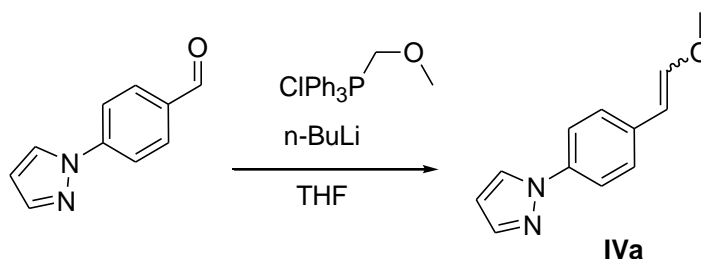
[208] Em um tubo selado, em uma solução de IIB (500 mg, 1,29 mmol) em dioxano seco (7 ml) foram adicionados sucessivamente 2-imidazolidinona (556 mg, 6,45 mmol), carbonato de cério (1,052 g, 3,23 mmol), Xantphos (75 mg, 0,13 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 20 minutos antes da adição de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (35 mg, 0,04 mmol). Então, a mistura de reação foi agitada a  $110^\circ\text{C}$  por 16 horas. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 60 a 90% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário 003 (260 mg, 52%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,50 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,17 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

#### A.4. COMPOSTO 004:

#### ABORDAGEM SINTÉTICA DO COMPOSTO 004



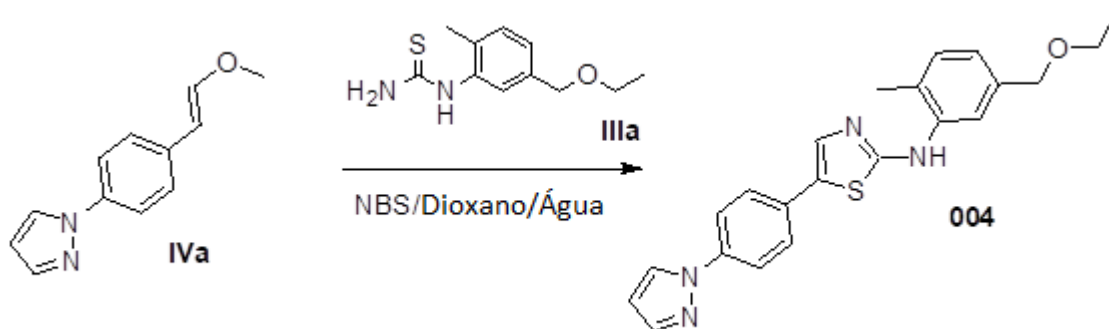
#### PREPARAÇÃO DE (E/Z)-1-(4-(2-METOXIVINIL)FENIL)-1H-PIRAZOL (IVA)



[209] Em uma solução de cloreto de (metoximetil)trifosfônio (5,973 g, 7,43 mmol) em THF seco (40 ml) foi adicionado em  $n\text{-BuLi}$  em THF seco (4,7 ml, 11,62 mmol) gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente

por uma hora. Então a solução de 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldeído (1,000 g; 5,81 mmol) em THF seco (20 ml) foi adicionado gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura resfriada é diluída com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 20% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário (E/Z) 50/50 IVa (758 mg, 65%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 6,47 – 6,43 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

PREPARAÇÃO DE 5-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-N-(5-(ETOXIMETIL)-2-METILFENIL)TIAZOL-2-AMINA (004)



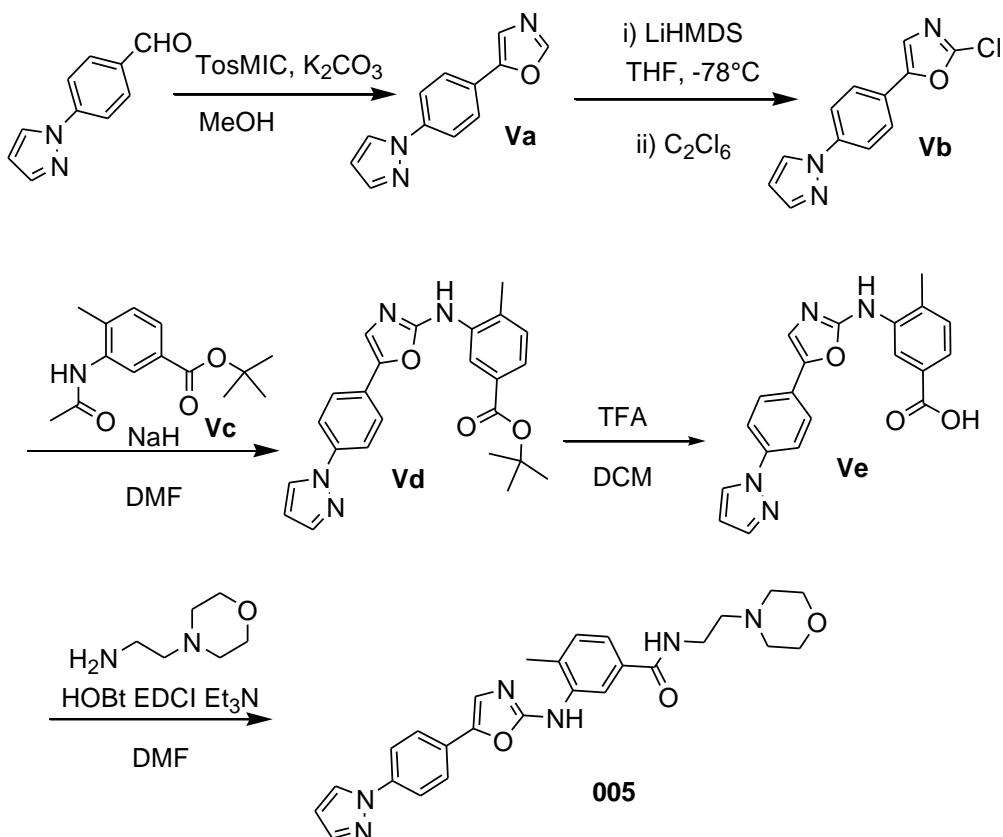
[210] Em uma solução de intermediário IVa (200 mg, 1,00 mmol) em dioxano/água (1/1mL) foi adicionado *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1,10 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Então, o intermediário IIIa (224 mg, 1,00 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 80°C por 16 horas. A mistura resfriada foi diluída com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos por MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 30% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário 004 (270 mg, 69%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,42 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83



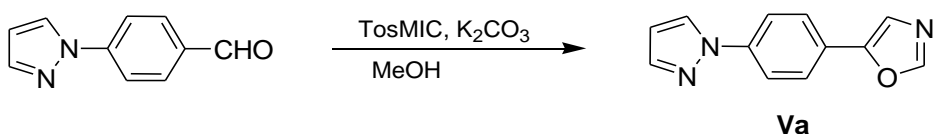
(d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

#### A.5. COMPOSTO 005:

##### ABORDAGEM SINTÉTICA DO COMPOSTO 005

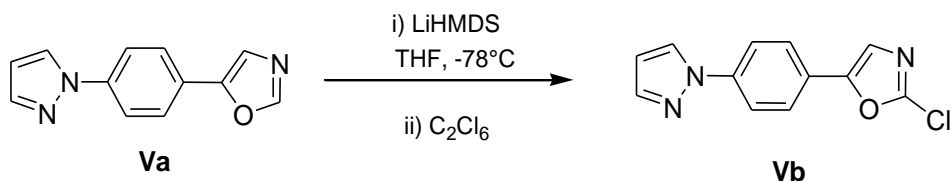


##### PREPARAÇÃO DE 5-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL (VA)



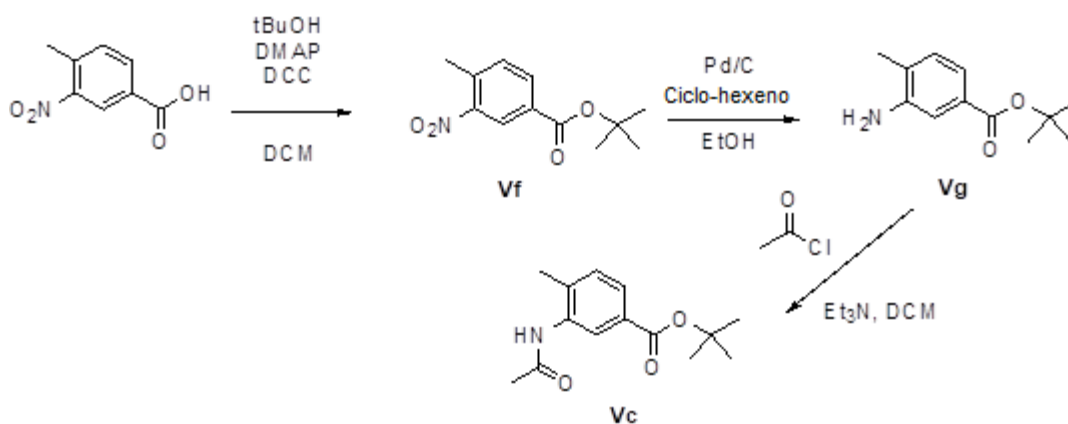
[211] Preparado como para o intermediário Ic de 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldeído seguido por cromatografia de gel de sílica usando 40% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário Va (23,637g, 96%). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,76 – 7,72 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,54 – 6,47 (m, 1H).

PREPARAÇÃO DE 5-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-2-CLORO-OXAZOL (VB)



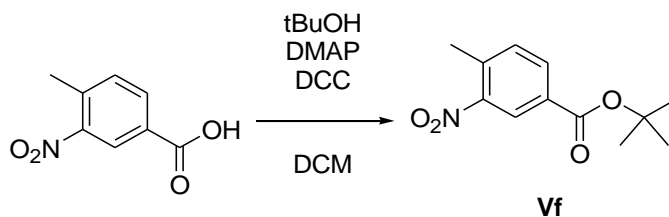
[212] Preparado como para o intermediário le acima do intermediário Va seguido por cromatografia de gel de sílica usando 30% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário Vb (7g, 100%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,53 – 6,46 (m, 1H).

#### ABORDAGEM SINTÉTICA DE (VC)



#### PREPARAÇÃO DE 4-METIL-3-NITROBENZOATO DE TERC-BUTILA

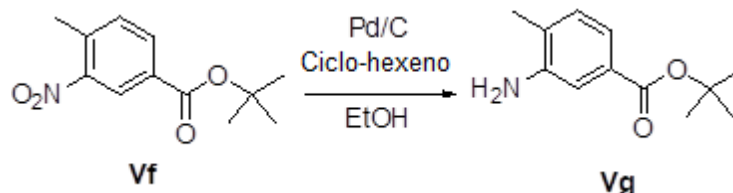
(VF)



[213] Em uma solução de ácido de 4-metil-3-nitrobenzóico (6,000 g, 33,12 mmol) em DCM seco, foram adicionados DMAP (404 mg, 3,312 mmol), t-BuOH (2,946 g, 27,602 mmol) e DCC (8.200 g, 27,602 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas. Então, a mistura de reação foi filtrada, lavada com mais DCM e o filtrado foi concentrado. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 20% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário Vf (6,793 g, 86%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,08 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz,

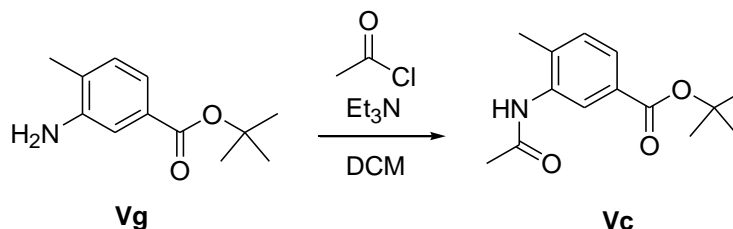
1H), 2,64 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

PREPARAÇÃO DE 3-AMINO-4-METILBENZOATO DE TERC-BUTILA (VG)



[214] Em uma solução de intermediário Vf (6,793 g, 28,64 mmol) em EtOH (60 ml) e desgaseificada com nitrogênio foram adicionados Pd/C (1.200 g) e ciclo-hexeno (60 ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 16 horas. A reação de mistura foi filtrada em sachê Celite®, lavada com mais EtOH e o filtrado foi concentrado para render o intermediário Vg (6m200 g, 100%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

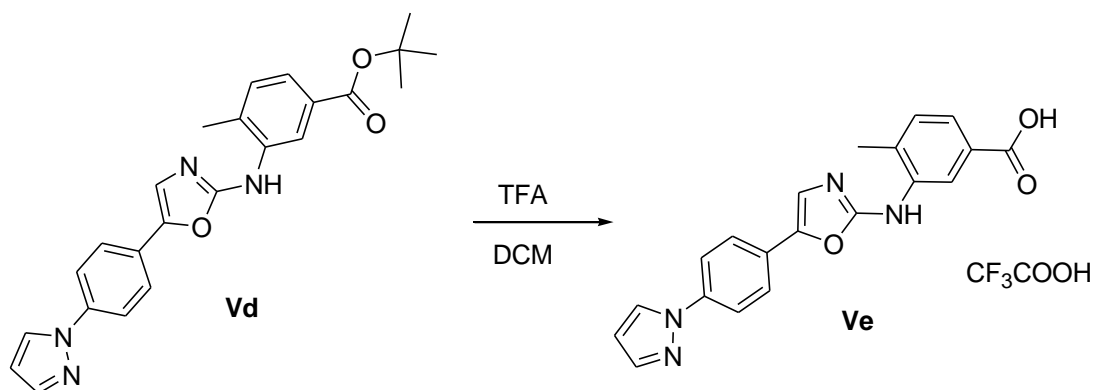
PREPARAÇÃO DE 3-ACETAMIDO-4-METILBENZOATO DE TERC-BUTILA (VC)



[215] Preparado como o intermediário If acima do intermediário Vg seguido de purificação por cromatografia de gel de sílica usando 24 a 40% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para chegar ao intermediário Vc (6,296 g, 84%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

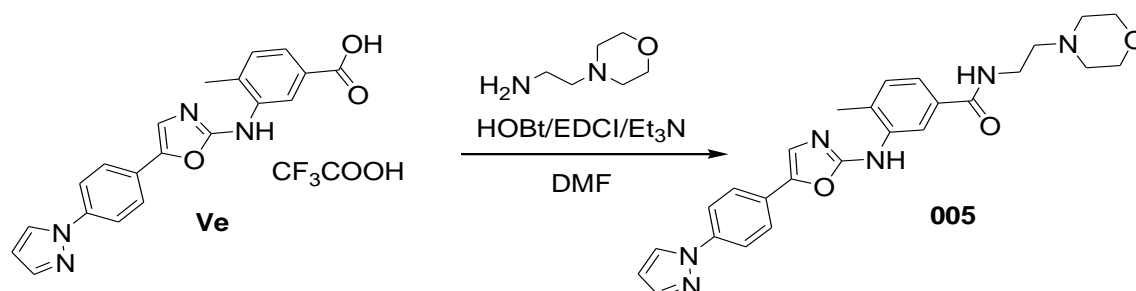
PREPARAÇÃO DE 3-(5-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL-2-ILAMINO)-4-METILBENZOATO DE TERC-BUTILA (VD)

PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 3-(5-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL-2-ILAMINO)-4-METILBENZÓICO (VE)



## PREPARAÇÃO DE 3-(5-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)OXAZOL-2-

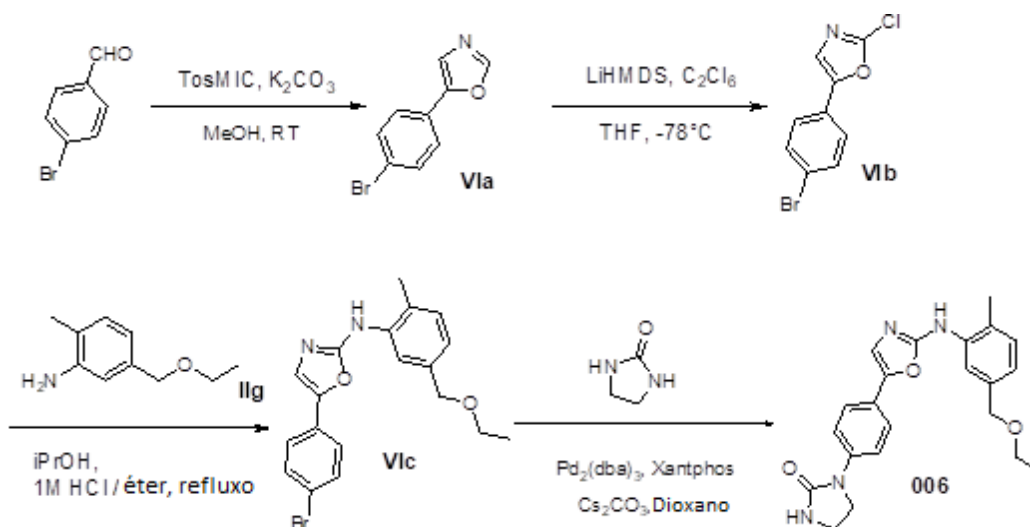
## ILAMINO)-4-METIL-N-(2-MORFOLINOETIL)BENZAMIDA (005)



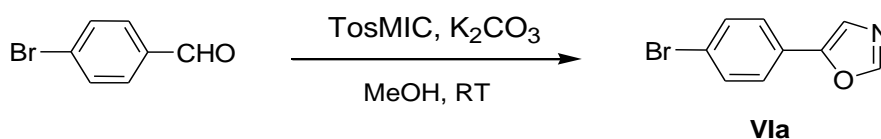
[218] Em uma solução do intermediário Ve (200 mg, 0,42 mmol) em DMF seco (2 ml) foram adicionados sucessivamente HOBt (83 mg, 0,61 mmol), EDCI (159 mg, 0,83 mmol), Et<sub>3</sub>N (464 µl, 6,32 mmol) e 2-morfolinoetanamina (72 µl, 0,55 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 vezes), com água, com uma solução saturada de NaCl, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 0 a 20% MeOH/EtOAc como eluente para render 005 (165 mg, 83%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,59 – 6,53 (m, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

## A.6. COMPOSTO 006:

## ABORDAGEM SINTÉTICA DE COMPOSTO 006

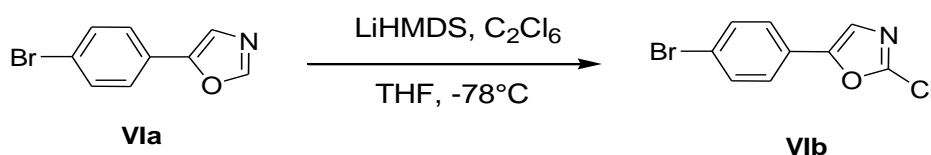


## PREPARAÇÃO DE 5-(4-BROMOFENIL)OXAZOL (VIA)



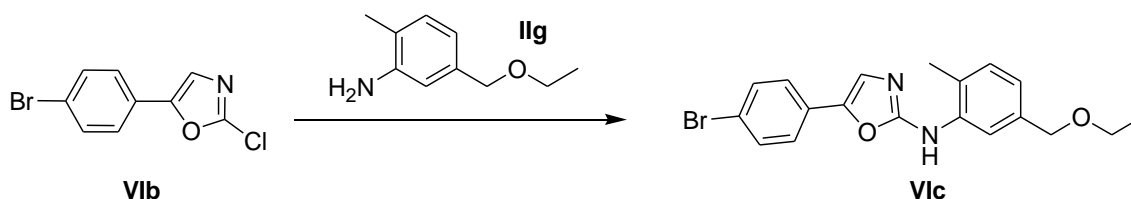
[219] Preparado como para o intermediário Ic acima de 4-bromobenzaldeído para render o intermediário VIa (15.000 g, 95%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,36 (s, 1H).

## PREPARAÇÃO DE 5-(4-BROMOFENIL)-2-CLORO-OXAZOL (VIB)



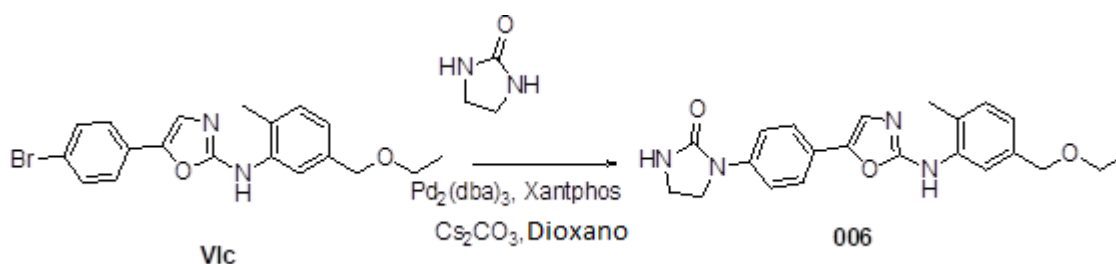
[220] Preparado como para o intermediário Ic acima do intermediário VIa seguido de cromatografia por gel de sílica usando 5% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário VIb (9,000 g, 98%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,29 (s, 1H).

## PREPARAÇÃO DE 5-(4-BROMOFENIL)-N-(5-(ETOXIMETIL)-2-METILFENIL)OXAZOL-2-AMINA (VIC)



[221] Preparado com para 002 dos intermediários VIb e IIg seguido de cromatografia de gel de sílica usando 0 a 20% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário VIc (4,234 g, 68%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 9,9$  Hz, 3H), 7,16 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

## PREPARAÇÃO DE 1-{4-[2-(5-ETOXIMETIL-2-METIL-FENILAMINO)-OXAZOL-5-IL]-FENIL}-IMIDAZOLIDIN-2-ONA (006)



[222] Em um tubo selado, em uma solução de Vlc (500 mg, 1,29mmol) em dioxano seco (7 ml) foram adicionados sucessivamente 2-imidazolidinona (556 mg, 6,45 mmol), carbonato de cério (1,052 g, 3,23 mmol), Xantphos (75 mg, 0,13 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 20 minutos antes da adição de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (35 mg, 0,04 mmol). Então, a mistura de reação foi agitada a 110°C por 16 horas. A mistura resfriada foi diluída com água e extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água, com solução saturada de NaCl, secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados. O produto final foi purificado por cromatografia de gel de sílica usando 10 a 50% EtOAc/ciclo-hexano como eluente para render o intermediário 006 (260 mg, 52%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

#### A.7. COMPOSTOS 007 a 064:

[223] Os compostos 007 a 050 da Tabela 1 foram sintetizados de acordo com métodos descritos acima e procedimentos sintéticos gerais.

### B. EXEMPLO FARMACOLÓGICO – ATIVIDADE ANTITUMORAL

#### B.1. INTRODUÇÃO:

[224] Nos meados de 1980, muitas linhagens celulares tumorais tinham sido estabelecidas em todo mundo e muitos estavam disponíveis em repositórios, tais como American Type Culture Collection. No fim dos anos 1980, o ‘*US National Cancer Institute 60 human tumor cell line anticancer drug screen*’ (painel de fármaco anticâncer de 60 linhagens celulares humanas tumorais do Instituto Nacional do Câncer dos EUA) (NCI60) foi desenvolvido como uma ferramenta de classificação de compostos para atividade inibitória de crescimento. Consistindo em 60 linhagens

celulares humanas tumorais que representam 9 tipos de câncer, o NCI60 tem sido um recurso de avaliação de composto para comunidade de pesquisa (Sharma *et al.*, *Nature Reviews*, 2010, 10, 241; Shoemaker, *Nature Reviews*, 2006, 6, 813).

[225] Essa abordagem de definição de perfil alta produtividade com base em células foi crucial para a descoberta subsequente de vários agentes que demonstram atividade terapêutica. Talvez a contribuição mais notável do NCI60 para quimioterapia atual foi o desenvolvimento do inibidor de proteassoma Bortezomib que foi aprovado pelo FDA em 2003.

[226] Embora a relevância fisiológica e utilidade dessa abordagem para avaliar a eficiência do fármaco continue sendo controversa, a maior parte dos investigadores concorda que essa permanece nossa melhor ferramenta para a identificação e caracterização de agentes medicinais que podem potencialmente produzir benefício clínico em pacientes com câncer.

[227] Compostos de fórmula (I) foram testados em relação a um painel de cerca de 35 linhagens celulares humanas tumorais representando 17 tipos de câncer, nomeadamente leucemia (representada por 1 linhagem de célula), linfoma (4 linhagens de célula), mieloma (1 linhagem de célula), colorretal (2 linhagens de célula), cabeça e pescoço (3 linhagens de célula), pulmão (3 linhagens de célula), melanoma (2 linhagens de célula), pâncreas (2 linhagens de célula), próstata (2 linhagens de célula), ovário (2 linhagens de célula), mama (2 linhagens de célula), rim (2 linhagens de célula), estômago (2 linhagens de célula), fígado (2 linhagens de célula), glioblastoma (2 linhagens de célula), osteossarcoma (1 linhagem de célula) e sarcoma de Ewing (1 linhagem de célula).

## B.2. MÉTODOS:

### CLASSIFICAÇÃO DE PROLIFERAÇÃO COM BASE EM CÉLULAS DE COMPOSTOS

[228] Avaliação de sobrevivência/proliferação com base em células CellTiter-Blue (Promega G8080) foi realizada em linhagens celulares tumorais. Um total de  $1,10^4$  células/cavidade/50µl foram plantadas em uma placa com 96 cavidades. Tratamento foi iniciado com adição de 2x de uma solução de 1/10 de diluições seriais na faixa de 0 a 10µM. Células foram cultivadas por 48h a 37°C e então encubadas



com 10 µl/cavidade de reagente Promega CellTiter-Bleue por 4 h a 37°C. A quantidade de corante resorufina formado foi quantificada por sua emissão de fluorescência a 590 nm usando um espectrofotômetro de varredura de múltiplas cavidades (OPTIMA, BMG labtech, França). Uma cavidade branca sem células foi usada como controle para o espectrofotômetro.

#### EXEMPLOS DE LINHAGENS DE CÉLULAS TESTADAS

[229] A375, A4513, A498, A549, ACHN, AGS, BT20, BXPC3, CALU6, CLS354, DLD1, DU145, H1299, HCT116, HEP2, HEPG2, HGC27, HL60, HUT78, KARPAS299, MDAMB231, MELWO, MESSA, OPM2, PANC1, PC3, PLCPRF5, REC1, RL, SW579, TOV112D, U118, U2OS, U87MG.

#### B.3. RESULTADOS:

##### ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I)

TABELA 2: ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM LINHAGENS CELULARES DE TUMORES HEMATOPOIÉTICOS (MEDIDAS IC50).

Exemplo	Leucemia	Linfoma				Mieloma
	HL60	HUT78	KARPAS299	REC1	RL	OPM2
001	+	+	++	++	N.D.	+
002	+	+	+	+	N.D.	+
003	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
004	+	+	+	+	N.D.	+
005	+	+	+	+	N.D.	+
006	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
007	+++	++++	++++	++++	N.D.	+++
008	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
009	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+
010	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
011	+	+	+	+	N.D.	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+++	++	++	++	N.D.	+++
014	+	+	+++	+	N.D.	+
015	++++	++++	++++	++++	N.D.	+++

Exemplo	Leucemia	Linfoma				Mieloma
	HL60	HUT78	KARPAS29 9	REC1	RL	OPM2
016	+	+	+	+	N.D.	+
017	+	+	+	+	N.D.	+
018	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
021	+++	++	+++	+++	N.D.	+++
022	+	+	+++	++	N.D.	++
023	+++	+++	+++	+++	N.D.	+++
024	+	+	+	+	N.D.	+
025	+	+	+	+	N.D.	+
026	+	+	+	+	N.D.	+
027	+	+	+	+	N.D.	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	N.D.	+
030	+	+	+	+	N.D.	+
031	+	+	+++	+	N.D.	+
032	+	+	+	+	N.D.	+
033	++++	++++	++++	++++	N.D.	++++
034	+	+++	+++	+++	N.D.	+
035	+	++	++	++	N.D.	+
036	+++	++++	++++	++++	N.D.	+++
037	+	+	+	N.D.	+	+
038	+++	+	+	+++	N.D.	+++
039	++	++	++	++	N.D.	+
040	+	+	+	+	N.D.	+
041	++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++
044	+++	++	+++	+++	N.D.	++

<b>Exemplo</b>	Leucemia	Linfoma				Mieloma
	HL60	HUT78	KARPAS29 9	REC1	RL	OPM2
<b>045</b>	+	+	+	+	N.D.	+
<b>046</b>	+	+	+	+	N.D.	+
<b>047</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<b>048</b>	+++	++	++	++	N.D.	++
<b>049</b>	+	+	+	+	N.D.	+
<b>050</b>	++	+	+++	++	N.D.	++
<b>051</b>	++++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++++
<b>052</b>	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+
<b>053</b>	++++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++++
<b>054</b>	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+
<b>055</b>	++++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++++
<b>056</b>	++++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++++
<b>057</b>	+++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+++
<b>058</b>	++++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++++
<b>059</b>	++++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++++
<b>060</b>	++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	++
<b>061</b>	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+
<b>062</b>	+++	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+++
<b>063</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<b>064</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

O IC<sub>50</sub> dado na Tabela 2 acima é expressado em:

++++: IC<sub>50</sub> ≤ 100 nM

+++ : 100 < IC<sub>50</sub> ≤ 500 nM

++ : 500 < IC<sub>50</sub> ≤ 1000 nM

+: IC<sub>50</sub> > 1000 nM

N.D. : Não determinado

**TABELA 3: ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM LINHAGENS CELULARES DE TUMORES SÓLIDOS (MEDIDAS IC<sub>50</sub>).**

Ex.	Pulmão			Mama		Cabeça e pescoço		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354_4	HEP2	SW579
001	+	+	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+	+	+
003	+	+	+	+	++++	++++	+	+
004	+	+	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+	+	+
006	+	+	+	+++	++++	++++	+	+
007	+	+	+	+	+	++++	+++	+
008	N.D.	+	+	+	+	+++	++++	++
009	+	+	+	+	+	+	+	+
010	+	++	+++	+	+	++++	++++	++++
011	+	+	+	+	+	+	+	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+	+	+	+	+	+	+	+
014	+	+	+	+	+	+	+	+
015	+	+	+	+	+	++++	+	+
016	+	+	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+	+	+
018	++++	+	+	+	+	++++	++++	+
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	+	+	+	+	+++	++++	+	+
021	+	+	+	+	+	+++	+	+
022	+	+	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+++	+	+
024	+	+	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+	+	+

Ex.	Pulmão			Mama		Cabeça e pescoço		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354_4	HEP2	SW579
031	+	+	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+	+	+
033	+	++++	+	+++	+	++++	++++	+
034	+	+	+	+	+	++	++	+
035	+	+	+	+	+	+	+	+
036	+	++	++	++	+	++++	+++	+
037	+	+	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+	++	+
039	+	+	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+	+	+
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	+	+	+	+	+	+	+	+
044	+	+	+	+	+	++	+	+
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+	+	+	+	+	++	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	++++	+++	+
052	+	+	+	+	+	+	+	+
053	+	+	+	+	+	++++	++++	+
054	+	+	+	+	+	+	+	+
055	++++	+	+	+	+	++++	++++	++++
056	+	+	+	+	+	++++	++++	++++
057	+	+	+	+	+	+++	++	+
058	+	+	+	+	+	++++	+++	+
059	+	+	+	+	+	++++	++++	++++
060	+	+	+	+	+	+	+	+

Ex.	Pulmão			Mama		Cabeça e pescoço		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354_4	HEP2	SW579
<b>061</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>062</b>	+	+	+	+	+	++	++	+
<b>063</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<b>064</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

TABELA 3 (CONTINUAÇÃO): ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM LINHAGENS CELULARES DE TUMORES SÓLIDOS (MEDIDAS IC50).

Ex.	Pâncreas		Estômago		Fígado	
	BXPC3	PANC_1	AGS	HGC27	HEPG2	PLC_PR5
<b>001</b>	+	+	+	+	+	+
<b>002</b>	+	+	+	+	+	+
<b>003</b>	++++	+	+	+	+	+
<b>004</b>	+	+	+	+	+	+
<b>005</b>	+	+	+	+	+	+
<b>006</b>	++++	+	+	+	+	+
<b>007</b>	+	+	++++	+++	+	+
<b>008</b>	+	+	+	++	+	+
<b>009</b>	+	+	+	+	+	+
<b>010</b>	+	+	+	++++	+	+
<b>011</b>	+	+	+	+	+	+
<b>012</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<b>013</b>	+	+	+	+	+	+
<b>014</b>	+	+	+	+	+	+
<b>015</b>	+	+	+	+	+	+
<b>016</b>	+	+	+	+	+	+
<b>017</b>	+	+	+	+	+	+
<b>018</b>	+	+	+	++	+	+
<b>019</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
<b>020</b>	++	+	+	+	+	+
<b>021</b>	+	+	+	+	+	+

Ex.	Pâncreas		Estômago		Fígado	
	BXPC3	PANC_1	AGS	HGC27	HEPG2	PLC_PR5
022	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+
024	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+
033	+++	+	++++	++++	++	++
034	+	+	+	+	+	+
035	+	+	+	+	+	+
036	+	+	++++	++++	+++	+
037	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+
039	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	+	+	+	+	+	+
044	+	+	+	+	+	+
045	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	+

Ex.	Pâncreas		Estômago		Fígado	
	BXPC3	PANC_1	AGS	HGC27	HEPG2	PLC_PRF5
052	+	+	+	+	+	+
053	+	+	+++	+++	+	+
054	+	+	+	+	+	+
055	+	+	+	++	+	+
056	+	+	+	+	+	+
057	+	+	+	+	+	+
058	+	+	+	+	+	+
059	++	+	+	+	+	+
060	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	+
063	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
064	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

TABELA 3 (CONTINUAÇÃO): ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM LINHAGENS CELULARES DE TUMORES SÓLIDOS (MEDIDAS IC50).

Ex.	Colorretal		Rim		Ovário		Próstata	
	DLD_1	HCT116	A498	ACHN	MESSA	TOV112D	DU145	PC3
001	+	+	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+	+	+
003	++++	++	++++	++++	+++	++++	+	++++
004	+	+	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+	+	+
006	++++	+	+++	++++	+	++++	+	++++
007	++	+	+	+++	+	++++	+	+++
008	+	++++	+	++++	+	++++	+	++++
009	+	+	+	+	+	+	+	+
010	+	++++	+	++++	+	++++	+	++++
011	+	+	+	+	+	+	+	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.



Ex.	Colorretal		Rim		Ovário		Próstata	
	DLD_1	HCT116	A498	ACHN	MESSA	TOV112D	DU145	PC3
013	+	+	+	+	+	+	+	++
014	+	+	+	+	+	+	+	+
015	+	+	++	+	+	++	+	++++
016	+	+	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+	+	+
018	+	+++	++	++	+	++++	+	+
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	+++	+	+	+	+	+	+	++++
021	++	+	+	+	+	+	+	++
022	+	+	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+	+	+
024	+	+	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+	+	+
033	++++	+++	+++	++++	+++	++++	+	++++
034	+	+	+	+	+	++	+	+
035	+	+	+	+	+	++	+	+
036	+	+	+	+++	+	++++	+	+++
037	+	+	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+	+	+
039	+	+	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+++	+	+
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Ex.	Colorretal		Rim		Ovário		Próstata	
	DLD_1	HCT116	A498	ACHN	MESSA	TOV112D	DU145	PC3
043	+	+	+	+	+	+++	+	+
044	+	+	+	+	+	+	+	++
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+	+	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	+++++	+	+++++
052	+	+	+	+	+	+	+	+
053	+	+++++	+	+	+++++	+	+	+++++
054	+	+	+	+	+	+	+	+
055	+	+++++	+	+	+	+++++	+	+++++
056	+	+	+	+++	+	+++++	+	+++++
057	+	+	+	+	+	+++++	+	++
058	+	+	+	+	+	+++++	+	+++++
059	+	+++++	+	+	+	+++++	+	+++++
060	+	+	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	+++++	+	+
063	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
064	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

TABELA 3 (CONTINUAÇÃO): ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM LINHAGENS CELULARES DE TUMORES SÓLIDOS (MEDIDAS IC50).

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteossarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
001	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+
003	+++++	+++++	+	+	+	+++++

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteossarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
004	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+
006	++++	++++	+	+	+++	++++
007	++++	+	+	+	+	+++
008	++++	++	+	+	+	+
009	+	+	+	+	+	+
010	++++	++++	+	+	+	+
011	+	+	+	+	+	+
012	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
013	+	+	+	+	+	+++
014	+	+	+	+	+	++
015	+	+	+	+	+	+++
016	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+
018	++++	+	+	+	+++	++++
019	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
020	+	+	+	+	+	++++
021	+	+	+	+	+	+++
022	+	+	+	+	+	++
023	+	+	+	+	+	+++
024	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+
028	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
029	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+
033	++++	++++	+++	+++	+++	++++

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteossarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
034	+	+	+	+	+	+
035	+	+	+	+	+	+
036	++++	++	+	+	+	+++
037	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	++
039	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+++
042	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
043	+	+	+	+	+	+++
044	+	+	+	+	+	+++
045	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+
047	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
048	+	+	+	+	+	++
049	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	++
051	+	+	+	+	+	+++
052	+	+	+	+	+	+
053	+	++++	+	+	+	++++
054	+	+	+	+	+	+
055	++++	+++	+	+	++++	++++
056	++++	+	+	+	+	++++
057	+++	+	+	+	+	++
058	++++	+	+	+	+	+++
059	++++	+++	+	+	+	++++
060	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+
062	++++	+	+	+	+	+++
063	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Ex.	Melanoma		Glioblastoma		Osteossarcoma	Ewing
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U2OS	A4513
<b>064</b>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

O IC50 dado na Tabela 3 acima é expressado em:

++++:  $IC_{50} \leq 100$  nM

+++ :  $100 < IC_{50} \leq 500$  nM

++ :  $500 < IC_{50} \leq 1000$  nM

+:  $IC_{50} > 1000$  nM

N.D.: Não determinado

[230] Os inventores observaram um efeito antiproliferativo muito eficiente nas linhagens celulares listadas acima pela classe de compostos de fórmula (I) da invenção. A lista de compostos nas Tabelas 2 e 3 estão representando bem a classe de compostos de fórmula (I).

#### C. AUSÊNCIA DE INIBIÇÃO PROTEÍNA QUINASE

[231] Uma definição de perfis de quinase *in vitro* foi conduzida para evidenciar a ausência de inibição de proteína quinase pelos compostos da invenção.

[232] DiscoverX (Ambit Biosciences) desenvolveu um sistema de alta produtividade (KINOMEScan™) para a análise de compostos contra grandes números de quinases humanas (456 quinases).

[233] Os compostos da invenção foram analisados a uma concentração de 1µM, e resultados para interações de ligação de análise primária foram reportados como porcentagem de controle (% de Ctrl), em que números mais baixos indicam acertos mais fortes. DMSO é usado como controle negativo (100% de Ctrl) enquanto um composto de alta afinidade é usado com um controle positivo (0% de Ctrl). % de Ctrl é calculada da seguinte forma:

$$\left( \frac{\text{sin al do composto teste} - \text{sin al do controle positivo}}{\text{sin al do controle negativo} - \text{sin al do controle positivo}} \right) \times 100$$

[234] A pontuação de seletividade o S-score é uma medida quantitativa da seletividade do composto. É calculada dividindo o número de quinases às quais compostos se ligam pelo número total de quinases distintas testadas excluindo variações mutantes.  $S(10) = (\text{número de quinases com \% de Ctrl} < 10) / (\text{número de quinases testadas})$ ,  $S(1) = (\text{número de quinases com \% de Ctrl} < 1) / (\text{número de}$

quinases testadas).

[235] A título de exemplo, os S-scores dos compostos 003, 006 e 033 são mostrados na Tabela abaixo.

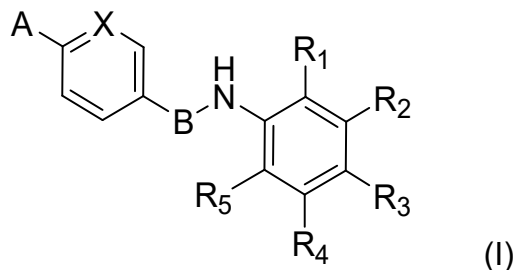
TABELA: TABELA DE S-SCORE PARA EXEMPLO 003, 006 E 033 TESTADOS A 1µM

Composto n°	Tipo de S-score	Número de acertos/número de quinases	S-score	Quinases analisadas
<b>003</b>	S1	1/456	0,002	PDGFRB KIT, KIT V559D, KIT L576P
	S10	4/456	0,009	
<b>006</b>	S1	0/456	0,000	Nenhuma
	S10	0/456	0,000	
<b>033</b>	S1	0/456	0,000	CDKL3
	S10	1/456	0,002	

[236] Compostos da invenção, e especialmente compostos 003, 006 e 033, como mostrado acima, não interagem eficientemente com as 456 quinases testadas. A atividade inibitória de quinases baixa remanescente não pode explicar a ação antiproliferativa observada, uma vez que os compostos não têm enzimas das quinases analisadas em comum (compostos 003 e 033) e ainda mostra a atividade antiproliferativa com nenhuma inibição de quinase (composto 006).

REIVINDICAÇÕES

## 1. Composto de fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por:

R<sub>1</sub> e R<sub>5</sub> serem, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR';

em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sub>2</sub> ser selecionado de hidrogênio, grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -OH e -NRR' opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de grupo -NRR' e -OR; grupo alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR'; -CO-NRR'; -SO<sub>2</sub>-NRR'; -NR-CO-R' e -NR-SO<sub>2</sub>R';

em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sub>3</sub> ser um hidrogênio;

R<sub>4</sub> ser selecionado de -OH; grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, -NRR', -OR e um grupo solubilizante em água; grupo alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, -NRR', -OR e um grupo solubilizante em água; e -CO-NRR';

em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclo, grupo solubilizante em água e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OR'', NR''R''', NR''COR''' e um grupo solubilizante em água; em que R'' e R''' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> e

cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

A ser um grupo heterociclo selecionado de triazolila, oxotriazolila, imidazolila, oxoimidazolidinila, pirazolila, piridila, oxopiridila, tiazolila e oxopirrolidinila, opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxila, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, nitro, tiol, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, um grupo solubilizante em água, e grupo -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-NRR'; -NR-CO-R', -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-NR-CO-R' e -CONRR';

em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, grupos alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> e heterocicloalquila C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>;

B ser um grupo heteroarila em anel com cinco membros selecionado dentre oxadiazolila, oxazolila, tiadiazolila e tiazolila;

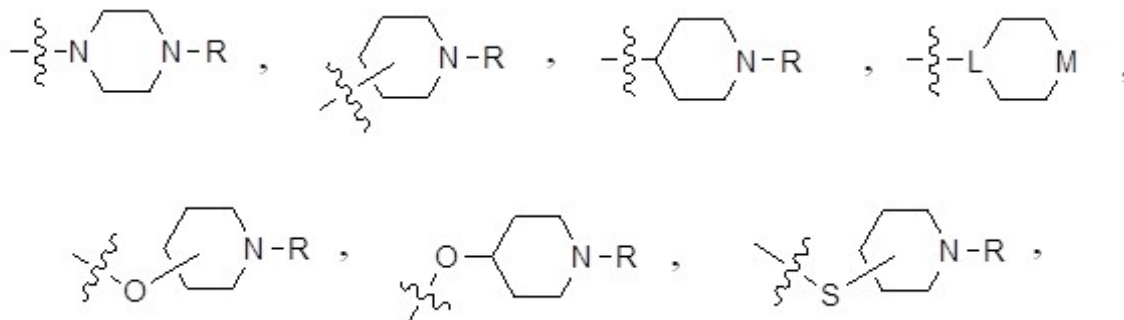
X ser N ou C-R<sub>6</sub>, em que R<sub>6</sub> é selecionado de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

em que cada grupo solubilizante em água é independentemente selecionado de:

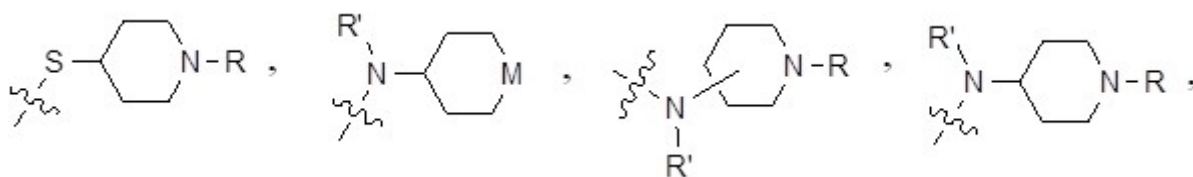
(i) -C(O)OR, -OH, -S(O)<sub>2</sub>OR, -P(O)(OR)(OR')OH, e -NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila opcionalmente substituída com pelo menos um heteroátomo selecionado de F, Cl, Br, I, O ou N; arila; e heteroarila;

(ii) -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)R, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)OR, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S(O)<sub>2</sub>R, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)NRR'; em que z é um inteiro variando de 0 a 6; e R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila opcionalmente substituída com pelo menos um heteroátomo selecionado de F, Cl, Br, I, O e N; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcóxi; arila e heteroarila; e

(iii) qualquer uma das fórmulas:







em que:

L é selecionado dentre CH e N;

M é selecionado dentre -CH(R)-, -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -NH-, -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R)-, -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)R)-, -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)OR)-, -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S(O)<sub>2</sub>R)-, -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR)-, e -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(O)NRR')-;

z é um inteiro variando de 0 a 6;

R e R' são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila opcionalmente substituída com pelo menos um heteroátomo selecionado de F, Cl, Br, I, O ou N; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcóxi; grupo NRR' em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila opcionalmente substituída com pelo menos um heteroátomo selecionado dentre F, Cl, Br, I, O ou N; arila e heteroarila;

contanto que L e M não sejam ambos simultaneamente CH e CH<sub>2</sub>, respectivamente;

em que cada grupo arila é independentemente selecionado de fenila, tolila, antracênica, fluorenila, indenila, azulênica, naftila e 5,6,7,8-tetrahidronaftila;

em que cada grupo heteroarila é independentemente selecionado de piridila, 1-oxo-piridila, furanila, benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, tienila, pirrolila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, tiazolila, tiadiazolila, isoxazolila, quinolinila, pirazolila, isotiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, triazolila, tiadiazolila, isoquinolinila, indazolila, benzoxazolila, benzofurila, indolizinila, imidazopiridila, tetrazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxadiazolila, indolila, tetrahydroindolila, azaindolila, imidazopiridila, quinazolinila, purinila, pirrolo[2,3]pirimidinila, pirazolo[3,4]pirimidinila, imidazo[1,2-a]piridila, e benzo(b)tienila; e

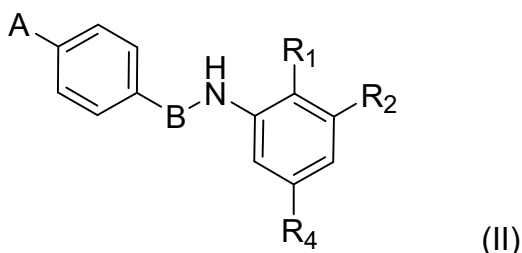
em que cada grupo heterociclo é independentemente selecionado de heteroarila e heterocicloalquila C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>;

desde que:

se B for tiazolila, A não é imidazolila ou triazolila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por X ser CH e A ser um grupo pirazolila ou 2-oxoimidazolidinila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, de fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por

R<sub>1</sub> ser selecionado de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sub>2</sub> ser selecionado de hidrogênio; -NRR'; -OH; grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR', grupo alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR'; -CO-NRR'; -SO<sub>2</sub>-NRR'; -NR-CO-R' e -NR-SO<sub>2</sub>R'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

em que:

R<sub>4</sub> é selecionado de -OH; grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, -NRR', -OR e um grupo solubilizante em água; grupo alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de heterociclo, -NRR', -OR e um grupo solubilizante em água; e -CO-NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclo, grupo solubilizante em água e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OR'', NR''R''', NR''COR''' e um grupo solubilizante em água; em que R'' e R''' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> e

cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

A é um grupo heterociclo selecionado de triazolila, oxotriazolila, imidazolila, oxoimidazolidinila, pirazolila, piridila, oxopiridila, tiazolila e oxopirrolidinila, opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxila, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, nitro, tiol, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, um grupo solubilizante em água, -NRR', -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-NRR'; -NR-CO-R', -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-NR-CO-R', -CONRR' e grupo -SO<sub>2</sub>NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, grupos alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, e heterocicloalquila C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>;

B é um grupo heteroarila em anel com cinco membros selecionado dentre oxadiazolila, oxazolila, tiadiazolila e tiazolila;

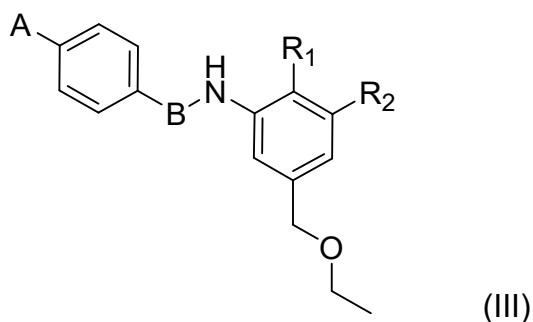
em que cada grupo solubilizante em água é independentemente conforme definido na reivindicação 1; e

em que cada grupo arila, heteroarila ou heterociclo é independentemente conforme definido na reivindicação 1;

desde que:

se B for tiazolila, A não é imidazolila ou triazolila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, de fórmula (III):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por

R<sub>1</sub> ser selecionado de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sub>2</sub> ser selecionado de hidrogênio; -NRR'; -OH; grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>

opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR', grupo alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de grupo -OR e -NRR'; -CO-NRR'; -SO<sub>2</sub>-NRR'; -NR-CO-R' e -NR-SO<sub>2</sub>R'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio e grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

A ser um grupo heterociclo selecionado de triazolila, oxotriazolila, imidazolila, oxoimidazolidinila, pirazolila, piridila, oxopiridila, tiazolila e oxopirrolidinila, opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxila, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, nitro, tiol, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, um grupo solubilizante em água, grupo -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-NRR'; -NR-CO-R', -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-NR-CO-R', -CONRR'; em que R e R' são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, grupos alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> e heterocicloalquila C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>;

B ser um grupo heteroarila em anel com cinco membros selecionado dentre oxadiazolila, oxazolila, tiadiazolila e tiazolila;

em que cada grupo solubilizante em água é independentemente conforme definido na reivindicação 1;

em que cada grupo arila, heteroarila ou heterociclo é independentemente conforme definido na reivindicação 1;

desde que

se B for tiazolila, A não é imidazolila ou triazolila.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal se farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado por R<sub>1</sub> ser metila, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> serem hidrogênio e R<sub>4</sub> ser -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser selecionado de:

(5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina;

(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(3-metoxi-4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-

amina;

1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-

ona;

(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;  
 4-Metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida;  
 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol-2-il]-amina;  
 1-{4-[5-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina;  
 1-{4-[5-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 (5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;  
 1-{4-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-tiazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;  
 {4-Metil-3-[4-(4-pirazol-1-il-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenil}-metanol;  
 1-{4-[2-(3-Etoximetil-(5-metil-fenilamino))-tiazol-4-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 1-{4-[2-(3-Etoximetil-(5-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 (3-Etoximetil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (3-Etoximetil-5-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (3,5-Bis-(etoximetil)-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Metoxi-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 [5-(2-Amino-etoximetil)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 N-(2-{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxy}-etil)-acetamida;  
 2-{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benziloxy}-etanol;

{4-Metil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-fenil}-metanol;  
 {2-Metil-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 [2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 [5-(2-Dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenil]-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 4,N-Dimetil-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida;  
 4-Metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-3-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-ilamino]-benzamida;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-pirazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-imidazol-1-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-tiazol-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;  
 (5-Etoximetil-2-metil-fenil)-{5-[4-(3-metoxi-pirazol-1-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina;  
 2-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-2,4-di-hidro-[1,2,4]triazol-3-ona;  
 1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona;  
 1-(2-Amino-etil)-3-{4-[2-(5-etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-imidazolidin-2-ona;  
 N-[2-(3-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-2-oxo-

imidazolidin-1-il)-etil]-acetamida;

1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona;

(5-Etoximetil-2-metil-fenil)-[5-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-2-il]-amina;

1-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona;

3-{4-[2-(5-Etoximetil-(2-metil-fenilamino))-oxazol-5-il]-fenil}-1H-piridin-2-ona;

(R)-1-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-5-metilimidazolidin-2-ona;

4-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-(4-(2-((3,5-bis(etoximetil)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;

1-(4-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietil)imidazolidin-2-ona;

1-(5-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona;

1-(4-(2-((3-(etoximetil)-5-(2-metoxietoxi)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;

5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina;

(R)-1-(5-(2-((5-(etoximetil)-2-metilfenil)amino)oxazol-5-il)piridin-2-il)-5-metilimidazolidin-2-ona;

1-(4-(2-((3-(etoximetil)-5-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona;

5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)oxazol-2-amina;

N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-amina;

4-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(etoximetil)-2-metilfenil)tiazol-2-amina;

1-(4-(2-((3-(etoximetil)fenil)amino)oxazol-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona; e

1-(4-(2-((3-(etoximetil)fenil)amino)tiazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona.

7. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto, do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e pelo menos um excipiente e/ou carreador farmacêuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por compreender o composto, do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, como único ingrediente farmacêutico ativo.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por compreender ainda outro ingrediente farmacêutico ativo.

10. Medicamento caracterizado por compreender um composto, do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por ser para uso no tratamento de transtornos hematológicos e/ou transtornos proliferativos.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o transtorno hematológico ser selecionado de linfoma; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfóide crônica (CLL) ou leucemia mieloide crônica (CML); mieloma múltiplo (MM); síndrome mielodisplásica (MDS); e mielodisplasia com mielofibrose.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o transtorno proliferativo ser câncer, tal como câncer de cabeça e pescoço, melanoma, carcinoma renal, carcinoma estomacal, carcinoma hepático, carcinoma colorretal, carcinoma pancreático, carcinoma pulmonar, carcinoma neuronal, glioblastoma multiforme, osteossarcoma, sarcoma de Ewing, carcinoma mamário, carcinoma no ovário ou carcinoma na próstata.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por compreender o composto, do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e outro ingrediente farmacêutico ativo como uma preparação combinada para uso sequencial, simultâneo ou separado no tratamento de um transtorno selecionado de transtornos hematológicos e transtornos proliferativos.