



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

(21) PI 0712776-6 A2



(22) Data de Depósito: 13/06/2007
(43) Data da Publicação: 17/12/2013
(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:
C07D 213/85
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 409/12
C07D 409/14
A61K 31/465
A61P 11/06
A61P 17/06
A61P 29/00
A61P 37/00

(54) Título: COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2006 US 60/813,182

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Allan Wissner, Amarnauth Shastrie Prashad, Derek Cecil Cole, Diane Harris Boschelli, Magda Asselin, Russell Dushin, Yanong Daniel Wang

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2007013851 de 13/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/146323 de 21/12/2007

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO"

5

CAMPO DA INVENÇÃO

Os presentes ensinamentos se referem a 3-cianopiridinas substituídas (também conhecidas como nicotinonitrilas) que são capazes de inibir proteína quinases. Os presentes ensinamentos também se referem a

10 métodos para a preparação das cianopiridinas substituídas e métodos de seu uso. Por exemplo, os compostos dos presentes ensinamentos podem ser úteis para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, como asma e artrite.

15

INTRODUÇÃO

Proteína quinases são enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de trifosfato de adenosina (ATP) para um resíduo aminoácido (por exemplo, tirosina, serina, treonina ou histidina) em

20 uma proteína. A regulação dessas proteína quinases é essencial para o controle de uma ampla variedade de eventos celulares, incluindo proliferação e migração. Um grande número de doenças, incluindo várias doenças inflamatórias e doenças autoimunes, como asma, colite,

esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide osteoartrite e inflamação articular, estão associadas a eventos celulares anormais que são mediados por essas quinases. Veja, por exemplo, Salek-Ardakami, S. et al. (2004), *J. Immunology*, 173(10): 6440-47; Marsland, B. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200(2): 181-89; Tan, S, et al. (2006), *J. Immunology*, 176: 2872-79; Salek-Ardakami, S. et al. (2005), *J. Immunology*, 175(11): 7635-41; eerson, K. et al. (2006), *Autoimmunity*, 39(6): 469-78; Healy, A. et al. (2006), *J. Immunology*, 177(3): 1886-93; Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; e Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197(11): 1525-35.

Uma classe de serina/treonina quinases é a família da proteína quinase C (PKC). Esse grupo de quinases consiste em 10 membros que compartilham homologia de sequência e estrutural. As PKCs são divididas em 3 grupos e incluem as isoformas clássica, nova e atípica. A isoforma teta (PKC θ) é um membro da nova classe independente de cálcio de PKCs (Baier, G. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 4997-5004). PKC θ é altamente expressada em células T (Mischak, H. et al. (1993), *FEBS Lett.*, 326: 51-5), com alguma expressão relatada em mastócitos (Liu, Y. et al. (2001), *J.*

Leukoc. Biol., 69: 831-40), células endoteliais (Mattila, P. et al. (1994), *Life Sci.*, 55: 1253-60) e músculo esquelético (Baier, G. et al. (1994), *Eur. J. Biochem.*, 225: 195-203). Demonstrou-se que PKC θ desempenha um papel essencial na sinalização mediada por receptor de células T (TCR) (Tan, S.L. et al. (2003), *Biochem. J.*, 376: 545-52). Especificamente, observou-se que a inibição da transdução do sinal de PKC θ , conforme demonstrado com duas linhagens independentes de camundongos com PKC θ inativada, resultará em defeitos na ativação de células T e na produção de interleucina-2 (IL-2) (Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197: 1525-35). Também se mostrou que camundongos deficientes em PKC θ apresentam inflamação pulmonar prejudicada e hipersensibilidade das vias aéreas (AHR) em um modelo de asma murídea dependente de Th2, sem nenhum defeito na depuração viral e função citotóxica de células T dependente de Th1 (Berg-Brown, N.N. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 199: 743-52; Marsland, B.J. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200: 181-9). As respostas prejudicadas de células Th2 resultam em níveis reduzidos de interleucina-4 (IL-4) e

imunoglobulina E (IgE), contribuindo para a fisiopatologia de AHR e inflamatória.

Também há provas de que PKC θ participe na resposta mediada por receptor de IgE (FceRI) de mastócitos (Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol.*, 69: 831-840). Em mastócitos humanos em cultura (HCMC), demonstrou-se que a atividade de quinase da PKC rapidamente se localiza (em menos de cinco minutos) na membrana após a reticulação de FceRI (Kimata, M. et al. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(3): 895-900). Um estudo recente examinando a ativação *in vitro* de mastócitos de medula óssea (BMMCs) derivados de camundongos de tipo selvagem e deficientes em PKC θ mostram que, com a reticulação de FceRI, BMMCs de camundongos deficientes em PKC θ produziram níveis reduzidos de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF α) e interleucina-13 (IL-13), em comparação com BMMCs da camundongos de tipo selvagem, sugerindo um papel em potencial para a PKC θ na produção de citocina por mastócitos, além da ativação de células T (Ciarletta, A.B. et al. (2005), apresentação em pôsteres na Conferência Internacional da Sociedade Torácica Americana em 2005).

Outras serina/treonina quinases incluem aquelas da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que consiste nas MAP quinases (MAPK) (por exemplo, erk) e MAPK quinases (MAPKK) (por exemplo, mek e seus substratos). Membros da família raf de quinases fosforilam resíduos em mek. As quinases dependentes de ciclina (cdks), incluindo cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E e cdk4/ciclina D, e outras, são serina/treonina quinases que regulam a divisão de células de mamíferos. Serina/treonina quinases adicionais incluem as proteína quinases A e B. Essas quinases, conhecidas como PKA ou proteína quinase dependente de AMP cíclico e PKB (Akt), desempenham papéis chave em vias de transdução de sinais.

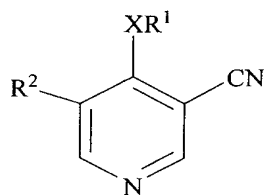
15 Tirosina quinases (TKs) são divididas em duas classes: as TKs não transmembrana e TKs de receptor de fator de crescimento transmembrana (RTKs). Fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF), ligam-se ao domínio extracelular de sua RTK parceira na superfície celular, o que ativa a RTK, iniciando uma cascata de transdução de sinal que controla uma ampla variedade de respostas celulares. Além de EGF, há várias outras RTKs, incluindo FGFR (o receptor para fator de crescimento de fibroblastos

(FGF)); flk-1 (também conhecida como KDR) e flt-1 (os receptores para fatores de crescimento de endotélio vascular (VEGF)); e PDGFR (o receptor para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)). Outras RTKs incluem tie-1 e tie-2, receptor de fato estimulador de colônia, o receptor de fator de crescimento de nervos e o receptor de fator de crescimento do tipo insulina. Além das RTKs, há outra família de TKs chamada de TKs de proteína citoplasmática ou não receptoras. As TKs de proteína citoplasmática têm atividade intrínseca de quinase, estão presentes no citoplasma e núcleo e participam em diversas vias de sinalização. Há um grande número de TKs não receptoras, incluindo Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 e Csk, e a família Src de quinases (SFKs), que incluem Src, Lck, Lyn, Fyn e outras.

Certos derivados de piridina e pirimidina foram apontados como inibidores de quinase. Esses compostos diferem tanto na natureza, quanto na colocação de substituintes em várias posições, quando comparados com os compostos dos presentes ensinamentos.

SUMÁRIO

Os presentes ensinamentos se referem a 3-cianopiridinas substituídas de fórmula I:



I

e seus sais, hidratos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em que R¹, R² e X são
5 definidos conforme aqui descrito.

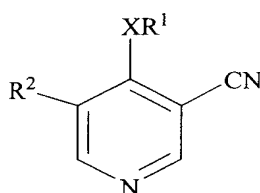
Os presentes ensinamentos também se referem a composições farmacêuticas que incluem uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula I (incluindo seus sais, hidratos e ésteres
10 farmacêuticamente aceitáveis) e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Outro aspecto dos presentes ensinamentos se refere a métodos de preparação dos compostos de fórmula I e seus sais, hidratos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis. Os
15 presentes ensinamentos também apresentam métodos de uso dos compostos de fórmula I e seus sais, hidratos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os presentes ensinamentos apresentam métodos de tratamento de doenças autoimunes e
20 inflamatórias, como asma, colite, esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação articular, que inclui a administração de uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula I (ou seus sais, hidratos ou ésteres farmacologicamente aceitáveis) a um mamífero, inclusive um ser humano.

5

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os presentes ensinamentos apresentam compostos de fórmula I:



I

10

e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis, em que:

X é selecionado de a) $-NR^3-Y-$, b) $-O-Y-$, c) $-S(O)_m-Y-$, d) $-S(O)_mNR^3-Y-$, e) $-NR^3S(O)_m-Y-$, f) $-C(O)NR^3-Y-$, g) $-C(S)NR^3-Y-$, h) $-NR^3C(O)-Y-$, i) $-NR^3C(S)-Y-$, j) $-C(O)O-Y-$, k) $-OC(O)-Y-$ e l) uma ligação covalente;

15

Y, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) um grupo C_{1-10} alquila divalente, b) um grupo C_{2-10} alcenila divalente, c) um grupo C_{2-10} alcinila divalente, d) um grupo C_{1-10} haloalquila divalente e e) uma ligação covalente;

20

R^1 é um grupo fenila opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^4$;

R^2 é um grupo C_{6-14} arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de $-Y-R^4$ e $-O-Y-R^4$;

5 R^3 é selecionado de a) H, b) um grupo C_{1-10} alquila, c) um grupo C_{2-10} alcenila, d) um grupo C_{2-10} alcinila e e) um grupo C_{1-10} haloalquila;

R^4 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo,
 10 e) $-O-Y-R^5$, f) $-NR^6-Y-R^7$, g) $-N(O)R^6-Y-R^7$, h) $-S(O)_m-Y-R^5$, i) $-S(O)_mO-Y-R^5$, j) $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$, k) $-C(O)-Y-R^5$, l) $-C(O)O-Y-R^5$, m) $-C(O)NR^6-Y-R^7$, n) $-C(S)NR^6-Y-R^7$, o) um grupo C_{1-10} alquila, p) um grupo C_{2-10} alcenila, q) um grupo C_{2-10} alcinila, r) um grupo C_{1-10} haloalquila, s)
 15 um grupo C_{3-14} cicloalquila, t) um grupo C_{6-14} arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$;

20 R^5 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b) $-C(O)R^9$, c) $-C(O)OR^9$, d) um grupo C_{1-10} alquila, e) um grupo C_{2-10} alcenila, f) um grupo C_{2-10} alcinila, g) um grupo C_{1-10} haloalquila, h) um grupo C_{3-14} cicloalquila, i) um grupo C_{6-14} arila, j)

um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e k) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de d) - k) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$;

- 5 R^6 e R^7 , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b) $-O-Y-R^9$, c) $-S(O)_m-Y-R^9$, d) $-S(O)_mO-Y-R^9$, e) $-C(O)-Y-R^9$, f) $-C(O)O-Y-R^9$, g) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, h) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, i) um grupo C_{1-10} alquila, j) um grupo C_{2-10} alcenila, k) um grupo C_{2-10} alcinila, l) um grupo C_{1-10} haloalquila, m) um grupo C_{3-14} cicloalquila, n) um grupo C_{6-14} arila, o) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e p) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de i) - p) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$;
- 15 R^8 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^9$, f) $-NR^{10}-Y-R^{11}$, g) $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$, h) $-S(O)_m-Y-R^9$, i) $-S(O)_mO-Y-R^9$, j) $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$, k) $-C(O)-Y-R^9$, l) $-C(O)O-Y-R^9$, m) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, n) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, o)
- 20 um grupo C_{1-10} alquila, p) um grupo C_{2-10} alcenila, q) um grupo C_{2-10} alcinila, r) um grupo C_{1-10} haloalquila, s) um grupo C_{3-14} cicloalquila, t) um grupo C_{6-14} arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um

de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^9 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b) $-C(O)-C_{1-10}$ alquila, c) $-C(O)OH$,
 5 d) $-C(O)O-C_{1-10}$ alquila, e) um grupo C_{1-10} alquila, f) um grupo C_{2-10} alcenila, g) um grupo C_{2-10} alcinila, h) um grupo C_{1-10} haloalquila, i) um grupo C_{3-14} cicloalquila, j) um grupo C_{6-14} arila, k) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e l) um grupo heteroarila de 5 a 14
 10 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{2-10} alcenila, grupos C_{2-10} alcinila, grupos C_{1-10} haloalquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente
 15 substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^{10} e R^{11} , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b) $-OH$, c) $-SH$,
 d) $-NH_2$, e) $-NH-C_{1-10}$ alquila, f) $-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, g) $-S(O)_m-C_{1-10}$ alquila, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ alquila,
 20 j) $-C(O)-C_{1-10}$ alquila, k) $-C(O)OH$, l) $-C(O)-OC_{1-10}$ alquila, m) $-C(O)NH_2$, n) $-C(O)NH-C_{1-10}$ alquila, o) $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) $-C(S)NH-C_{1-10}$ alquila, r) $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, s) um grupo C_{1-10} alquila, t) um grupo C_{2-10} alcenila, u) um grupo C_{2-10}

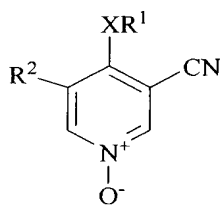
alcinila, v) um grupo C_{1-10} alcóxi, w) um grupo C_{1-10} haloalquila, x) um grupo C_{3-14} cicloalquila, y) um grupo C_{6-14} arila, z) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e aa) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{2-10} alcenila, grupos C_{2-10} alcinila, grupos C_{1-10} alcóxi, grupos C_{1-10} haloalquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^{12} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-OH$, f) $-NH_2$, g) $-NH(C_{1-10} \text{ alquila})$, h) $-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, i) $-SH$, j) $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alquila}$, k) $-S(O)_2OH$, l) $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alquila}$, m) $-C(O)-C_{1-10} \text{ alquila}$, n) $-C(O)OH$, o) $-C(O)-OC_{1-10} \text{ alquila}$, p) $-C(O)NH_2$, q) $-C(O)NH-C_{1-10} \text{ alquila}$, r) $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, s) $-C(S)NH_2$, t) $-C(S)NH-C_{1-10} \text{ alquila}$, u) $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, v) um grupo C_{1-10} alquila, w) um grupo C_{2-10} alcenila, x) um grupo C_{2-10} alcinila, y) um grupo C_{1-10} alcóxi, z) um grupo C_{1-10} haloalquila, aa) um grupo C_{3-14} cicloalquila, ab) um grupo C_{6-14} arila, ac) um grupo cicloeteroalquila

de 3 a 14 elementos e ad) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos; e

m é 0, 1, ou 2.

Em algumas modalidades, o anel piridina pode ser oxidado no átomo de nitrogênio para fornecer o N-óxido correspondente com a fórmula I':

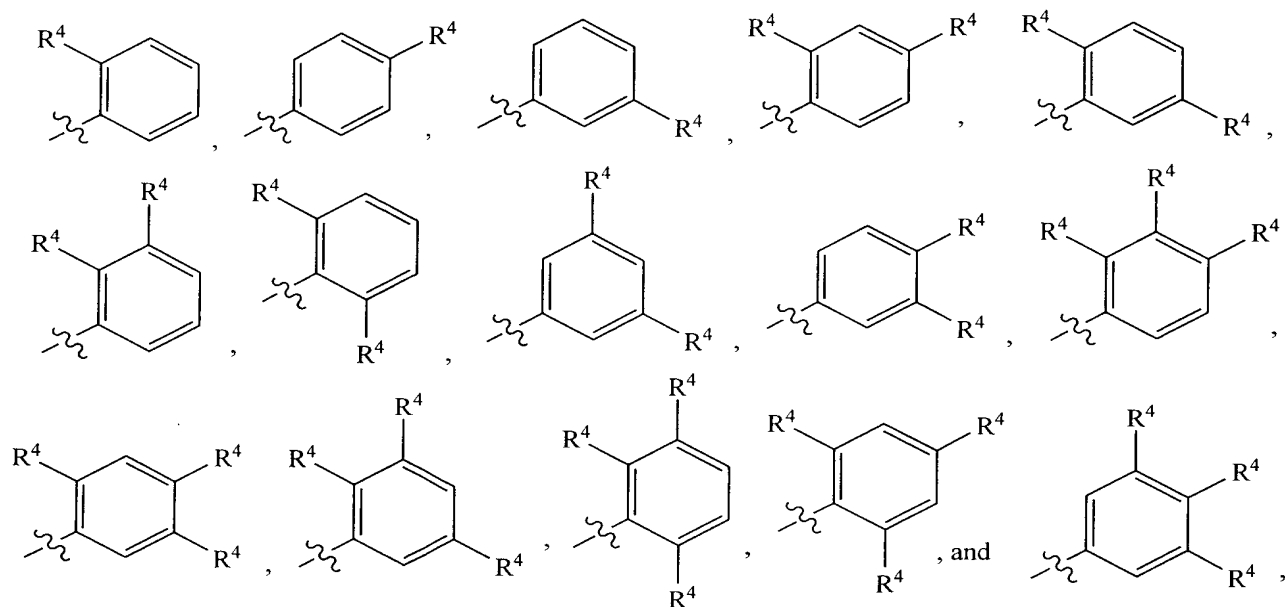


I'

em que R^1 , R^2 e X são conforme aqui definidos.

Em algumas modalidades, X pode ser selecionado de $-NR^3-Y-$, $-O-Y-$ e uma ligação covalente. Por exemplo, X pode ser selecionado de $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-$ e uma ligação covalente. Em modalidades particulares, X pode ser $-NH-$

Em certas modalidades, R^1 pode ser selecionado de:

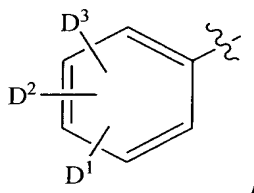


em que R^4 é conforme aqui definido. Em modalidades particulares, R^4 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de -F, -Cl, -Br, -CN, -NO₂, -O-Y-R⁵, -C(O)-Y-R⁵, -C(O)O-Y-R⁵, -NR⁶-Y-R⁷ e um grupo C₁₋₆ alquila. Por exemplo, R^4 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de -F, -Cl, -Br, -O-C₁₋₃ alquila, -O-fenila e um grupo C₁₋₃ alquila.

Em algumas modalidades, R^2 pode ser selecionado de um grupo fenila, um grupo C₈₋₁₄ arila e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de -Y-R⁴ e -O-Y-R⁴, em que Y e R^4 são conforme aqui definidos. Por exemplo, R^2 pode ser selecionado de um grupo fenila, um

grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo
 pirazinila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo
 tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo benzofuranila,
 um grupo benzotienila, um grupo indolila, um grupo
 5 benzodioxinila, um grupo benzodioxolila, um grupo
 benzodioxanila, um grupo dibenzofuranila, um grupo
 dibenzotienila, um grupo benzoindolila, um grupo
 indanila, um grupo indenila, um grupo isotiazolila, um
 grupo piridazinila, um grupo pirazolila, um grupo
 10 tetraidronaftila, um grupo isoxazolila, um grupo
 quinolinila, um grupo naftila, um grupo imidazolila e
 um grupo pirrolila, em que cada um desses grupos pode
 ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos
 independentemente selecionados de $-Y-R^4$ ou $-O-Y-R^4$, em
 15 que Y e R^4 são conforme aqui definidos.

Em certas modalidades, R^2 pode ser:



em que D^1 , D^2 e D^3 podem ser independentemente
 H, um grupo $-Y-R^4$, ou um grupo $-O-Y-R^4$, em que Y e R^4
 20 são conforme aqui definidos.

Por exemplo, pelo menos um de D^1 , D^2 e D^3 pode
 ser um grupo $-Y-R^4$ ou um grupo $-O-Y-R^4$, em que Y, em

cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo C_{1-4} alquila divalente ou uma ligação covalente, e R^4 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de um halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{1-10} haloalquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{1-10} haloalquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são conforme aqui definidos.

Em certas modalidades, pelo menos um de D^1 , D^2 e D^3 pode ser um grupo $-O-(CH_2)_n-R^4$, em que n , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4, e R^4 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de F, Cl, Br, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos,

em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y , R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 são conforme aqui definidos. Em modalidades particulares, pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ ou um grupo $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que os grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y , R^6 , R^7 , e R^8 são conforme aqui definidos, e n , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4.

Em algumas modalidades, pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ ou um grupo $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que os grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, Y , R^6 , R^7 , e R^8 são conforme aqui definidos, e n , em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4.

Em modalidades em que pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser um grupo $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ ou um grupo $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, o grupo $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ e o grupo -

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{-Y-R}^7$ podem ser $-\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{NH-Y-R}^7$ ou $-\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)\text{-Y-R}^7$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{NH-Y-R}^7$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)\text{-Y-R}^7$, respectivamente, em que Y, em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo C_{1-4} alquila divalente ou uma
5 ligação covalente, e R^7 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de $-\text{O-Y-R}^9$, $-\text{C(O)-Y-R}^9$, $-\text{C(O)O-Y-R}^9$, $-\text{C(O)NR}^{10}\text{-Y-R}^{11}$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e um grupo
10 heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-\text{Y-R}^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos. Por exemplo, os grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos podem ser selecionados de um grupo ciclopentila, um grupo
15 cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila e um grupo piridinila, em que cada um
20

desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos.

Em modalidades em que pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser um grupo $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos ou um grupo $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, os grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos podem ser selecionados de um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, e um grupo tiomorfolinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y e R^8 são conforme aqui definidos. Por exemplo, Y, em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo C_{1-4} alquila divalente ou uma ligação covalente, e R^8 , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo oxo, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14

elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos. Por exemplo, os grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos podem ser selecionados de um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila, e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos.

Alternativa ou concomitantemente, pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser selecionado de halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, um grupo C_{1-10} alquila e um grupo C_{1-10} haloalquila, em que Y, R^5 , R^6 , e R^7 são conforme aqui definidos.

Em algumas modalidades, pelo menos dois de D^1 , D^2 , e D^3 podem ser grupos $-O-(CH_2)_n-R^4$, em que n, em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3,

ou 4, e R^4 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$, $-\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Y}-\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-\text{Y}-\text{R}^8$, em que Y, R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 são conforme aqui definidos.

Em certas modalidades, pelo menos dois de D^1 , D^2 , e D^3 podem ser independentemente um grupo $-\text{O}-\text{CH}_3$ ou um grupo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$, em que Y e R^5 são conforme aqui definidos, e n, em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4. Em certas modalidades, dois de D^1 , D^2 , e D^3 podem ser grupos $-\text{O}-\text{CH}_3$. Em outras modalidades, dois de D^1 , D^2 , e D^3 podem ser grupos $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$ ou, alternativamente, um grupo $-\text{O}-\text{CH}_3$ e um grupo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$, em que Y e R^5 são conforme aqui definidos, e n, em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4.

5

10



15

20

Em certas modalidades, pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser um grupo C_{6-14} arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y e R^8 são conforme aqui definidos. Por exemplo, pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 pode ser selecionado de um grupo benzotienila, um grupo benzofurila, um grupo furila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo pirrolila e um grupo tienila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y e R^8 são conforme aqui definidos. Em modalidades particulares, Y , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo C_{1-4} alquila ou uma ligação covalente, e R^8 pode ser independentemente selecionado de um halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$ e um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos opcionalmente substituído com um grupo C_{1-4} alquila, em que Y , R^9 , R^{10} , e R^{11} são conforme aqui definidos.

Em outras modalidades, R^2 pode ser um grupo C_{8-14} arila bicíclica ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos

independentemente selecionados de grupos $-Y-R^4$ e grupos $-O-Y-R^4$, em que Y e R^4 são conforme aqui definidos.

Em modalidades particulares, R^2 pode ser selecionado de um grupo benzotienila, um grupo
 5 benzofurila, um grupo furila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo pirazinila, um grupo tienila, um grupo imidazolila, um grupo isoxazolila, um grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo indolila, um grupo benzodioxolila, um grupo benzodioxanila e um
 10 grupo dibenzofuranila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de um grupo $-(CH_2)_n-R^4$ e um grupo $-O-(CH_2)_n-R^4$, em que n, em cada ocorrência, pode ser independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4, e R^4 , em
 15 cada ocorrência, pode ser independentemente $-NR^6-Y-R^7$ ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y, R^6 , R^7 e R^8 são conforme aqui definidos.

Por exemplo, R^4 pode ser $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$, $-O-$
 20 $(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNH-Y-R^7$, ou $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, em que Y, em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo C_{1-4} alquila divalente ou uma ligação covalente, e R^7 , em cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado de $-O-Y-R^9$, $-C(O)-Y-R^9$, -

$C(O)O-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos

5 grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos. Em

10 modalidades particulares, R^7 pode ser um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos selecionado de um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo fenila, um

15 grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila, e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos

20 pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos.

Alternativamente, R^4 pode ser um grupo $-O-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos ou um grupo $-(CH_2)_n$ -cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em

que os grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos podem ser selecionados de um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila e um grupo tiomorfolinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, em que Y e R^8 são conforme aqui definidos. Por exemplo, Y, em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo C_{1-4} alquila divalente ou uma

10 ligação covalente, e R^8 , em cada ocorrência, pode ser independentemente um grupo oxo, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo

15 heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-$

20 R^{12} , em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos. Por exemplo, R^8 pode ser um grupo C_{3-14} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos selecionado de um grupo ciclopentila, um grupo

cicloexila, um grupo fenila, um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila, um grupo tiomorfolinila, um grupo furila, um grupo imidazolila e um grupo piridinila, em que cada um desses grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$, em que Y e R^{12} são conforme aqui definidos.

Deve-se entender que os presentes ensinamentos podem excluir certas modalidades de compostos dentro do gênero de compostos identificados pela fórmula I. Por exemplo, quando R^1 é um grupo 3-cloro-4-fluorofenila, os presentes ensinamentos podem excluir compostos em que R^2 é um grupo 2-[(1H-imidazol-5-ilmetil)amino]fenila.

Compostos dos presentes ensinamentos incluem os compostos apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Composto	Nome do Composto
101	4-[(3-clorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
102	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-fluorofenil)amino]nicotinonitrila
103	4-anilino-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
104	4-[(2,5-difluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3,4-dimetoxifenil) amino]nicotinonitrila
106	4-[(4-cloro-2-fluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
107	4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
108	4-[(4-clorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetilfenil) amino]nicotinonitrila
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxifenil) amino]nicotinonitrila
111	4-[(3-cloro-4-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fenoxifenil) amino]nicotinonitrila
113	4-[(2,5-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
114	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metóxi-2-metilfenil) amino]nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
115	4-[(3,4-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
116	4-[(5-cloro-2-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
117	4-[[3-(benzilóxi) fenil] amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
118	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil fenil) amino]nicotinonitrila
119	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]nicotinonitrila
120	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-fenoxifenil) amino]nicotinonitrila
121	4-[(2-cloro-5-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
122	4-({3-cloro-4-[(3-cianobenzil) óxi] fenil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
124	4-({3-cloro-4-[(3-metilbenzil) óxi] fenil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
125	4-[(3-cloro-4-{[3-(dimetilamino)benzil] óxi} fenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
126	4-[(2,4-diclorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
127	N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil) acetamida
128	N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)-N-metilacetamida
129	N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil) metanossulfonamida
130	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-metoxifenil)amino]nicotinonitrila
131	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-fluorofenil)amino]nicotinonitrila
132	ácido 4-({3-ciano-5-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-4-il]amino)benzóico
133	4-[(4-cianofenil)amino]-5-[4-(dimetilamino)fenil]nicotinonitrila
134	4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5-[4-(dimetilamino)fenil]nicotinonitrila
135	4-[(3-bromofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
136	4-{[3-(benzilóxi)-4-clorofenil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
137	4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
138	4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
139	4-[(2,4-dicloro-5-propoxifenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
140	4-[(5-butóxi-2,4-diclorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
141	4-{[2,4-dicloro-5-(2-hidroxietóxi)fenil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
142	4-{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila
143	4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino}-5-(3-nitrofenil) nicotinonitrila
144	4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila
145	5-(3-aminofenil)-4-{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}nicotinonitrila
146	4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila
147	5-(2-aminofenil)-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
148	4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi) fenil]nicotinonitrila
149	4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi) fenil]nicotinonitrila
150	5-[3-(2-cloroetóxi) fenil]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino] nicotinonitrila
151	4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi) fenil] nicotinonitrila
152	5-[4-(dimetilamino) fenil]-4-[(3-nitrofenil) amino]nicotinonitrila
153	5-(3-metoxifenil)-4-[(3-nitrofenil) amino]nicotinonitrila
154	5-(3-metoxifenil)-4-[(3-metoxifenil) amino]nicotinonitrila
155	4-[(3-fluorofenil) amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrila
156	ácido 4-{[3-ciano-5-(3-metoxifenil)piridin-4-il] amino}benzóico
157	4-[(4-cianofenil) amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrila
158	4-[(3,4-difluorofenil) amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
159	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]nicotinonitrila
160	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[3-(2-hidroxietóxi)fenil]amino]nicotinonitrila
161	4-[(3-[[[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-óxi]-fenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
162	4-[(2-cloro-5-hidroxifenil) amino]-5-(5-formil-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila
163	4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila
164	4-[[2-cloro-5-(2-hidroxietóxi)fenil]amino]-5-[5-(piperidin-1-il metil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila
165	4-[(4-amino-2,3-dimetilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila
166	4-[(4-amino-3-metilfenil) amino]-5-[5-(piperidin-1-il metil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila
167	4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrila
168	4-[(2-cloro-5-metilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrila

Composto	Nome do Composto
169	4-[(5-hidróxi-2-fenoxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrila
170	4-{[3-(aminometil)benzil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
171	4-[(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrila
172	4-[(4-metóxi-2-metilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrila

Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I, que podem ter uma fração ácida, podem ser formados usando-se bases orgânicas e inorgânicas. Consideram-se tanto sais mono, quanto polianiônicos, dependendo do número de hidrogênios ácidos disponíveis para desprotonação. Sais adequados formas com bases incluem sais de metais, como sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio; sais de amônia e sais de amins orgânicas, como aqueles formados com morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou trialkilamina inferior (por exemplo, etil-tert-butil-, dietil-, diisopropil-,

trietyl-, tributyl- ou dimetilpropilamina), ou uma mono-, di- ou triidroxialquilamina inferior (por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina). Exemplos não limitativos específicos de bases inorgânicas incluem

5 NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 e Na_3PO_4 . Também se podem formar sais internos. Da mesma forma, quando um composto aqui apresentado contém uma fração básica, podem-se formar sais usando ácidos orgânicos e inorgânicos. Por

10 exemplo, podem-se formar sais a partir dos seguintes ácidos: acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, dicloroacético, etenossulfônico, fórmico, fumárico, glucônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico,

15 isetiônico, lático, maléico, málico, malônico, mandélico, metanossulfônico, múcico, naftalenossulfônico, nítrico, oxálico, pamóico, pantotênico, fosfórico, ftálico, propiônico, succínico, sulfúrico tartárico e toluenossulfônico, assim como

20 outros ácidos farmacêuticamente aceitáveis conhecidos.

Ésteres dos compostos de fórmula I podem incluir vários ésteres farmacêuticamente aceitáveis conhecidos na técnica que possam ser metabolizados na forma de ácido livre (por exemplo, uma forma de ácido

carboxílico livre) em um mamífero. Exemplos desses ésteres incluem ésteres alquílicos (por exemplo, de 1 a 10 átomos de carbono), ésteres cicloalquílicos (por exemplo, de 3 a 10 átomos de carbono), ésteres arílicos (por exemplo, de 6 a 14 átomos de carbono, inclusive de 6 a 10 átomos de carbono) e seus análogos heterocíclicos (por exemplo, de 3 a 14 átomos de anel, 1 a 3 dos quais podem ser selecionados do heteroátomos oxigênio, nitrogênio e enxofre), em que o resíduo álcool pode incluir substituintes adicoinais. Em algumas modalidades, ésteres dos compostos aqui apresentados podem ser ésteres C₁₋₁₀ alquílicos, como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres butílicos, ésteres isobutílicos, ésteres t-butílicos, ésteres pentílicos, ésteres isopentílicos, ésteres neopentílicos e ésteres hexílicos; ésteres C₃₋₁₀ cicloalquílicos, como ésteres ciclopropílicos, ésteres ciclopropilmetílicos, ésteres ciclobutílicos, ésteres ciclopentílicos e ésteres cicloexílicos; ou ésteres arílicos, como ésteres fenílicos, ésteres benzílicos e ésteres tolílicos.

Também se apresenta, de acordo com os presentes ensinamentos, pró-fármacos dos compostos aqui

apresentados. Conforme aqui usado, "pró-fármaco" se refere a uma fração que produz, gera ou libera um composto dos presentes ensinamentos quando administrada a um sujeito mamífero. Pró-fármacos podem ser

5 preparados por modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de modo que as modificações sejam clivadas, por manipulação de rotina ou *in vivo*, dos compostos de origem. Exemplos de pró-fármacos incluem compostos conforme aqui descritos que contenham

10 uma ou mais frações moleculares fixadas a um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila do composto e que, quando administrados a um sujeito mamífero, sejam clivadas *in vivo* para formar o grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livre, respectivamente.

15 Exemplos de pró-fármacos podem incluir derivados acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos dos presentes ensinamentos. A preparação e o uso de pró-fármacos é discutida em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery

20 Systems," Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, cujas exposições inteiras são aqui incorporadas por referência para todas as finalidades.

Os presentes ensinamentos também apresentam composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto aqui descrito e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

5 Exemplos desses veículos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e podem ser preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis, como, por exemplo, aqueles descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edição, ed. Alfonso R.

10 Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), cuja exposição inteira é aqui incorporada por referência para todas as finalidades. Conforme aqui usado, "farmacêuticamente aceitável" se refere a uma substância que seja aceitável para uso em aplicações

15 farmacêuticas de uma perspectiva toxicológica e que não interaja de maneira adversa com o ingrediente ativo. Portanto, veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que sejam compatíveis com os outros ingredientes na formulação e sejam biologicamente

20 aceitáveis. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas.

Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser úteis para o tratamento de uma condição ou transtorno patológico em um mamífero, por exemplo, um

ser humano. Conforme aqui usado, "tratamento" se refere a aliviar e/ou melhorar parcial ou completamente a condição e/ou seus sintomas. Os presentes ensinamentos incluem, portanto, um método para fornecer a um mamífero uma composição farmacêutica que inclua um composto dos presentes ensinamentos em combinação ou associação com um veículo farmaceuticamente aceitável. O compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados isoladamente ou em combinação com outros compostos ou terapias terapeuticamente eficazes para o tratamento de uma condição ou transtorno patológico. Conforme aqui usado, "terapeuticamente eficaz" se refere a uma substância ou uma quantidade que provoque uma atividade ou efeito biológico desejável.

Os presentes ensinamentos também incluem o uso dos compostos aqui apresentados como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento de uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase, como proteína quinase C (PKC) e sua isoforma teta (PKC θ). A condição ou transtorno patológico pode incluir doenças inflamatórias e doenças autoimunes como asma, colite, esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação articular. Portanto, os presentes ensinamentos também

apresentam métodos de tratamento dessas condições e transtornos patológicos usando os compostos aqui descritos. Em algumas modalidades, os métodos incluem a identificação de um mamífero com uma condição ou

5 transtorno patológico mediado por uma proteína quinase, como PKC e PKC θ , e o fornecimento ao mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme aqui descrito. Em algumas modalidades, o método inclui a administração a um mamífero de uma composição

10 farmacêutica que inclua um composto aqui apresentado em combinação ou associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Os presentes ensinamentos também incluem o uso dos compostos aqui apresentados como substâncias

15 terapêuticas ativas para a prevenção e/ou inibição de uma condição ou transtorno patológico acima relacionado. Portanto, os presentes ensinamentos também apresentam métodos de prevenção e/ou inibição dessas condições e transtornos patológicos usando os compostos

20 aqui descritos. Em algumas modalidades, os métodos incluem a identificação de um mamífero com uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase, como PKC e PKC θ , e o fornecimento ao mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme aqui

descrito. Em algumas modalidades, o método inclui a administração a um mamífero de uma composição farmacêutica que inclua um composto aqui apresentado em combinação ou associação com um veículo
5 farmaceuticamente aceitável.

O compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral, puros ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais
10 substâncias que também ajam como agentes de sabor, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, cargas, agentes de deslizamento, auxiliares de compressão, agentes aglutinantes ou de desintegração de comprimidos ou materiais de encapsulação. Os compostos
15 podem ser formulados de maneira convencional, por exemplo, de maneira similar à usada para agentes antiinflamatórios conhecidos. Formulações orais contendo um composto ativo aqui apresentado podem incluir qualquer forma oral convencionalmente usada,
20 incluindo comprimidos, cápsulas, formas bucais, trociscos, pastilhas e líquidos, suspensões ou soluções orais. Em pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, que esteja em mistura com um composto ativo finamente dividido. Em comprimidos, um composto ativo

pode ser misturado com um veículo com as propriedades de compressão necessárias, em proporções adequadas, e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até 99% do composto ativo.

5 As cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com carga(s) e/ou diluente(s) inerte(s), como os amidos farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em
10 pó (por exemplo, celulosas cristalina e microcristalina), farinhas, gelatinas, gomas e outros.

 Formulações de comprimido utilizáveis podem ser preparadas por métodos de compressão convencional, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam
15 diluentes, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores de superfície (incluindo surfatantes), agentes de suspensão ou estabilizadores farmacêuticamente aceitáveis, incluindo
20 de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma-arábica, goma xantano, citrato de

sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão e resinas de troca
5 de íons. Agentes modificadores de superfície preferidos incluem agentes modificadores de superfície não iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes modificadores de superfície incluem poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool
10 cetoestearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio e trietanolamina. As presentes formulações orais podem utilizar formulações padronizadas de
15 liberação retardada ou demorada para alterar a adsorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral também pode compreender um composto conforme aqui descrito em água ou suco de fruta, contendo solubilizadores e emulsificadores apropriados, conforme necessário.

20 Podem-se usar veículos líquidos na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e para distribuição inalada. Um composto aqui descrito pode ser dissolvido ou posto em suspensão em um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, como água, um

solvente orgânico ou uma mistura de ambos, ou óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, como solubilizadores, emulsificantes, 5 tampões, preservativos, adoçantes, agentes de sabor, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores e osmoreguladores. Exemplos de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água 10 (particularmente contendo aditivos como os acima descritos, por exemplo, derivados de celulose, como uma solução de carboximetil celulose sódica), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por 15 exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral, o veículo pode ser um éster oleoso, como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em composições na forma líquida estéril para administração 20 parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser um hidrocarboneto halogenado ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis.

Composições farmacêuticas líquidas que sejam soluções ou suspensão estéreis podem ser utilizadas

para, por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis também podem ser administradas por via intravenosa. Composições para administração oral podem estar em
5 forma líquida ou sólida.

De preferência, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Nessa forma, a
10 composição farmacêutica pode ser subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do composto ativo. As formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas previamente enchidas ou
15 sachês contendo líquidos. Alternativamente, a forma de dosagem unitária pode ser a própria cápsula ou comprimido ou pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições em forma de embalagem. Essa forma de dosagem unitária pode conter de cerca de 1
20 mg/kg de composto ativo a cerca de 500 mg/kg de composto ativo, e pode dada em uma única dose ou em duas ou mais doses. Essas doses podem ser administradas de qualquer maneira utilizável no direcionamento do(s) composto(s) ativo(s) para a corrente sangüínea do

receptor, incluindo oral, mediante implantes, parenteral (incluindo injeções intravenosa, intraperitoneal e subcutânea), retal, vaginal e transdérmica. Essas administrações podem ser realizadas
5 usando-se os compostos dos presentes ensinamentos, inclusive seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

Quando administrada para o tratamento ou
10 inibição de um estado patológico ou transtorno particular, deve-se entender que a dosagem eficaz pode variar dependendo de muitos fatores, como o composto particular utilizado, o modo de administração e a gravidade da condição que está sendo tratada, assim
15 como dos vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Em aplicações terapêuticas, um composto dos presentes ensinamentos pode ser fornecido a um paciente que já sofra de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo
20 menos melhorar parcialmente os sintomas da doença e suas complicações. A dosagem a ser usada no tratamento de um indivíduo específico tipicamente tem de ser determinada de maneira subjetiva pelo médico encarregado. As variáveis envolvidas incluem a condição

específica e seu estado, assim como o tamanho, idade e padrão de respostas do paciente.

Em alguns casos, por exemplo, aqueles em que o pulmão é o órgão alvo, pode ser desejável administrar um composto diretamente às vias aéreas do paciente, usando dispositivos como inaladores de dose medida, inaladores operados pela respiração, inaladores de pó seco em múltiplas doses, bombas, pulverizadores nebulizados acionados por pressão e distribuidores de aerossol. Para administração por inalação intranasal ou intrabrônquica, os compostos dos presentes ensinamentos podem ser formulados em uma composição líquida, uma composição sólida ou uma composição em aerossol. A composição líquida pode incluir, a título de ilustração, um ou mais compostos dos presentes ensinamentos dissolvidos, parcialmente dissolvidos ou em suspensão em um ou mais solventes farmacêuticamente aceitáveis e pode ser administrada, por exemplo, por uma bomba ou um pulverizadores nebulizado acionado por pressão. Os solventes podem ser, por exemplo, salina isotônica ou água bacteriostática. A composição sólida pode ser, a título de ilustração, uma preparação em pó, incluindo um ou mais compostos dos presentes ensinamentos misturados com lactose ou outros pós

inertes que sejam aceitáveis para uso intrabronquico e pode ser administrada, por exemplo, por um distribuidor de aerossol ou um dispositivo que rompa ou perfure uma cápsula envolvendo a composição sólida e distribua a composição sólida para inalação. A composição em aerossol pode incluir, a título de ilustração, um ou mais compostos dos presentes ensinamentos, propelentes, surfatantes e co-solventes e pode ser administrada, por exemplo, por um dispositivo dosador. Os propelentes podem ser um clorofluorocarboneto (CFC), um hidrofluoroalcano (HFA) ou outros propelentes que sejam fisiológica e ambientalmente aceitáveis.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados por via parenteral ou intraperitoneal. Soluções ou suspensões desses compostos ativos ou seus sais, hidratos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparadas em água adequadamente misturada com um surfatante, como hidroxipropilcelulose. As dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e suas misturas em óleos. Sob condições ordinárias de armazenamento e uso, essas preparações tipicamente contêm um preservativo para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para injeção podem incluir soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em 5 modalidades preferidas, a forma é estéril, e sua viscosidade permita que flua através de uma seringa. A forma é, de preferência, estável sob as condições de fabricação e armazenamento e pode ser preservada contra a ação contaminante de microorganismos, como bactérias 10 e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), suas misturas adequadas e óleos vegetais.

15 Os compostos aqui descritos podem ser administrados por via transdérmica, isto é, administrados através da superfície do corpo e dos revestimentos internos de passagens corporais, incluindo tecidos epiteliais e mucosos. Essa 20 administração pode ser realizada usando-se os compostos dos presentes ensinamentos, inclusive seus sais, hiratos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

Formulações tópicas que distribuam o(s) composto(s) ativo(s) através da epidermie podem ser úteis para o tratamento localizado de inflamação e artrite.

A administração transdérmica pode ser realizada mediante uso de um emplastro transdérmico contendo um composto ativo e um veículo que pode ser inerte para o composto ativo, pode ser não tóxico para a pele e pode permitir a distribuição do composto ativo para absorção sistemática na corrente sanguínea através da pele. O veículo pode ter qualquer números de formas, como cremes e ungüentos, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e ungüentos podem ser emulsões líquidas viscosas ou semi-sólidas do tipo óleo em água ou água em óleo. Pastas compostas de pós absorventes dispersados em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o composto ativo também podem ser adequadas. Vários dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o composto ativo na corrente sanguínea, como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório que contenha o composto ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o composto ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados por via retal ou vaginal, na forma de um

supositório convencional. Formulações de supositório podem ser preparadas com materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases de supositório solúveis em água, como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, também podem ser usadas.

Formulações lipídicas ou nanocápsulas podem ser usadas para introduzir compostos dos presentes ensinamentos em células hospedeiras *in vitro* ou *in vivo*. Formulações lipídicas e nanocápsulas podem ser preparadas por métodos conhecidos na técnica.

Para aumentar a eficácia dos compostos dos presentes ensinamentos, pode ser desejável combinar o composto com outros agentes eficazes no tratamento da doença alvo. Para doenças inflamatórias, outros compostos ativos (isto é, outros ingredientes ou agentes ativos) eficazes em seu tratamento, e particularmente no tratamento de asma e artrite, podem ser administrados com compostos ativos dos presentes ensinamentos. Os outros agentes podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes dos compostos aqui apresentados.

Em toda a descrição, quando as composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, ou quando os processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas de processo específicas, considera-se que as composições dos presentes ensinamentos também consistam essencialmente em, ou consistam em, os componentes citados, e que os processos dos presentes ensinamentos também consistam essencialmente em, ou consistam em, as etapas de processamento citadas.

No pedido, quando se diz que um elemento ou componente está incluído em e/ou é selecionado de uma lista de elementos ou componentes citados, deve-se entender que o elemento ou componente pode ser qualquer um dos elementos ou componentes citados e pode ser selecionado de um grupo que consista em dois ou mais dos elementos ou componentes citados. O uso do termo "incluir" deve ser entendido genericamente como não limitado e não limitativo, a menos que especificamente declarado de outra forma.

O uso do singular aqui inclui o plural (e vice-versa), a menos que especificamente declarado de outra forma. Além disso, quando o uso do termo "cerca de" é feito antes de um valor quantitativo, os

presentes ensinamentos também incluem o próprio valor quantitativo específico, a menos que especificamente declarado de outra forma.

Deve-se entender que a ordem das etapas ou a
5 ordem em que se realizam certas ações é imaterial, contanto que os presentes ensinamentos permaneçam operacionais. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

Conforme aqui usado, um "composto" se refere
10 ao próprio composto e seus sais, hidratos e ésteres farmaceuticamente aceitáveis, a menos que entendido de outra forma pelo contexto da descrição ou expressamente limitado a uma forma particular do composto, isto é, o próprio composto ou seu sal, hidrato ou éster
15 farmaceuticamente aceitável.

Conforme aqui usado, "halo" ou "halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme aqui usado, "oxo" se refere a um oxigênio com dupla ligação (isto é, =O).

20 Conforme aqui usado, como uma fração ou parte de uma fração "alquila" se refere a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada. Em algumas modalidades, um grupo alquila pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 1 a 6 átomos de

carbono). Exemplos de grupos alquila incluem os grupos metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e outros. Em algumas modalidades, os grupos alquila podem ser substituídos com até quatro grupos $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ ou R^{12} independentemente selecionados, em que Y, R^4 , R^8 e R^{12} são conforme aqui descritos. Um grupo alquila inferior tem tipicamente até 6 átomos de carbono, isto é, um a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila inferiores incluem os grupos metila, etila, propila (por exemplo, n-propila e isopropila) e butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila).

Conforme aqui usado, como uma fração ou parte de uma fração, "alcenila" se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. Em algumas modalidades, um grupo alcenila pode ter de 2 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos alcenila incluem os grupos etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila e outros. A uma ou mais duplas ligações carbono-carbono podem ser internas

(como em 2-butenos) ou terminais (como em 1-butenos). Em algumas modalidades, os grupos alcenila podem ser substituídos com até quatro grupos $-Y-R^8$ ou R^{12} independentemente selecionados, em que Y , R^8 , e R^{12} são
5 conforme aqui descritos.

Conforme aqui usado, como uma fração ou parte de uma fração, "alcinila" se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com uma ou mais triplas ligações carbono-carbono. Em algumas modalidades, um
10 grupo alcinila pode ter de 2 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos alcinila incluem os grupos etinila, propinila, butinila, pentinila e outros. As uma ou mais triplas ligações carbono-carbono podem ser internas (como em 2-
15 butina) ou terminais (como em 1-butina). Em algumas modalidades, os grupos alcinila podem ser substituídos com até quatro grupos $-Y-R^8$ ou R^{12} independentemente selecionados, em que Y , R^8 , e R^{12} são conforme aqui descritos.

20 Conforme aqui usado, "alcóxi" se refere a um grupo $-O$ -alquila. Em algumas modalidades, um grupo alcóxi pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos alcóxi incluem os grupos metóxi, etóxi, propóxi

(por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi e outros.

Conforme aqui usado, "alquiltio" se refere a um grupo -S-alquila. Exemplos de grupos alquiltio incluem os grupos metiltio, etiltio, propiltio (por exemplo, n-propiltio e isopropiltio), t-butiltio e outros.

Conforme aqui usado, "haloalquila" se refere a um grupo alquila com um ou mais substituintes halogênio. Em algumas modalidades, um grupo haloalquila pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (por exemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Exemplos de grupos haloalquila incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 e outros. Grupos peraloalquila, isto é, grupos alquila em que todos os átomos de hidrogênio estejam substituídos com átomos de halogênio (por exemplo, CF_3 e C_2F_5), estão incluídos na definida de "haloalquila."

Conforme aqui usado, "cicloalquila" se refere a um grupo carbocíclico não aromático, incluindo grupos alquila, alcenila e alcinila ciclizados. Um grupo cicloalquila pode ser monocíclico (por exemplo, cicloexila) ou policíclico (por exemplo, contendo sinais de anel fusionados, em ponte e/ou espiro), em que os átomos de carbono estão localizados dentro ou

fora do sistema de anel. Um grupo cicloalquila, como um todo, pode ter de 3 a 14 átomos de anel (por exemplo, de 3 a 8 átomos de carbono para um grupo cicloalquila monocíclico e de 7 a 14 átomos de carbono para um grupo cicloalquila policíclico). Qualquer posição de anel adequada do grupo cicloalquila pode estar covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de grupos cicloalquila incluem os grupos ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexilmetila, cicloexiletila, cicloeptila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloexadienila, cicloeptatrienila, norbornila, norpinila, norcarila, adamantila e espiro[4.5]decanila, assim como seus homólogos, isômeros e outros. Em algumas modalidades, os grupos cicloalquila podem ser substituídos com até quatro grupos $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ ou R^{12} independentemente selecionados, em que Y, R^4 , R^8 , e R^{12} são conforme aqui descritos. Por exemplo, os grupos cicloalquila podem incluir a substituição de um ou mais grupos oxo.

Conforme aqui usado, "heteroátomo" se refere a um átomo de qualquer elemento diferente de carbono ou hidrogênio e inclui, por exemplo, nitrogênio, oxigênio, enxofre, fósforo e selênio.

Conforme aqui usado, "cicloeteroalquila" se refere a um grupo cicloalquila não aromático que contém pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de O, N e S, que podem ser iguais ou diferentes, e opcionalmente contém uma ou mais duplas ou triplas ligações. Um grupo cicloeteroalquila, como um todo, pode ter, por exemplo, de 3 a 14 átomos de anel e contém de 1 a 5 heteroátomos de anel (por exemplo, de 3 a 7 átomos de anel para um grupo cicloeteroalquila monocíclico e de 7 a 14 átomos de anel para um grupo cicloeteroalquila policíclico). Um ou mais átomos de N ou S em um anel cicloeteroalquila podem ser oxidados (por exemplo, N-óxido de morfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina). Em algumas modalidades, átomos de nitrogênio de grupos cicloeteroalquila podem portar um substituinte, por exemplo, um grupo $-Y-R^8$ ou um grupo R^{12} , em que Y, R^8 , e R^{12} são conforme aqui descritos. Os grupos cicloeteroalquila também podem conter um ou mais grupos oxo, como piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, piridin-2(1H)-ona e outros. Exemplos de grupos cicloeteroalquila incluem, entre outros, morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetraidrofurano,

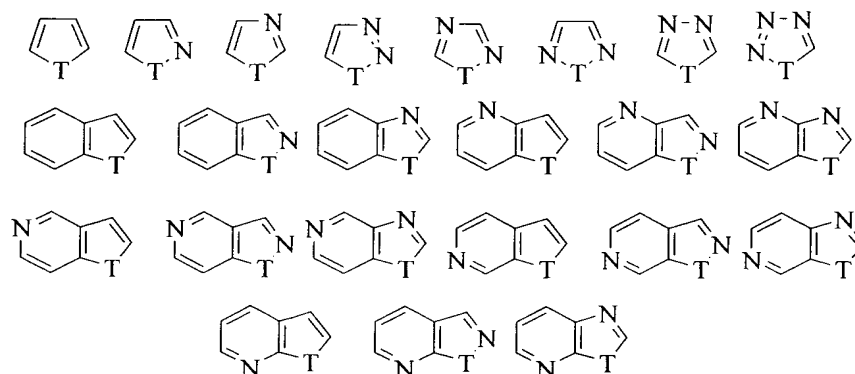
tetraidrotiofeno, piperidina, piperazina e outros. Em algumas modalidades, os grupos cicloeteroalquila podem ser opcionalmente substituídos com até quatro grupos - $Y-R^4$, $-Y-R^8$ ou R^{12} independentemente selecionados, em que Y , R^4 , R^8 , e R^{12} são conforme aqui descritos.

Conforme aqui usado, "arila" se refere a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico aromático ou um sistema de anel policíclico, em que dois ou mais anéis de hidrocarboneto aromático estejam fusionados (isto é, com uma ligação em comum) entre si, ou pelo menos um anel de hidrocarboneto monocíclico aromático está fusionado a um ou mais anéis cicloalquila e/ou cicloeteroalquila. Um grupo arila pode ter de 6 a 14 átomos de carbono em seu sistema de anel, que pode incluir múltiplos anéis fusionados. Em algumas modalidades, um grupo arila policíclico pode ter de 8 a 14 átomos de carbono. Qualquer posição de anel adequado do grupo arila pode estar covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de grupos arila com apenas anel(éis) carbocíclico(s) aromático(s) incluem fenila, 1-naftila (bicíclico), 2-naftila (bicíclico), antracenila (tricíclico), fenantrenila (tricíclico) e grupos similares. Exemplos de sistemas de anéis policíclicos em que pelo menos um anel

carbocíclico aromático esteja fusionado a um ou mais anéis cicloalquila e/ou cicloeteroalquila incluem, entre outros, derivados benzo de ciclopentano (isto é, um grupo indanila, que é um sistema de anel 5,6-bicíclico cicloalquila/aromático), cicloexano (isto é, um grupo tetraidronaftila, que é um sistema de anel 6,6-bicíclico cicloalquila/aromático), imidazolina (isto é, um grupo benzimidazolinila, que é um sistema de anel 5,6-bicíclico cicloeteroalquila/aromático) e pirano (isto é, um grupo cromanila, que é um sistema de anel 6,6-bicíclico cicloeteroalquila/aromático). Outros exemplos de grupos arila incluem os grupos benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, indolinila e outros. Em algumas modalidades, os grupos arila contêm opcionalmente até quatro grupos R^4 , $-Y-R^4$, $-O-Y-R^4$, $-Y-R^8$, ou R^{12} independentemente selecionados, em que Y, R^4 , R^8 , e R^{12} são conforme aqui descritos.

Conforme aqui usado, "heteroarila" se refere a um sistema de anel monocíclico aromático contendo pelo menos 1 heteroátomo de anel selecionado de oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S) ou um sistema de anel policíclico, em que pelo menos um dos anéis presentes no sistema de anel seja aromático e contenha pelo menos 1 heteroátomo de anel. Quando mais

de um heteroátomo de anel estão presentes, eles podem ser iguais ou diferentes. Grupos heteroarila policíclicos incluem dois ou mais anéis heteroarila fusionados entre si e anéis heteroarila monocíclicos fusionados a um ou mais anéis carbocíclicos aromáticos, anéis carbocíclico não aromáticos e/ou anéis cicloeteroalquila não aromáticos. Um grupo heteroarila, como um todo, pode ter, por exemplo, de 5 a 14 átomos de anel e conter 1 a 5 heteroátomos de anel. O grupo heteroarila pode estar ligado à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Genericamente, anéis heteroarila não contêm ligações O-O, S-S ou S-O. Entretanto, um ou mais átomos de N ou S em um grupo heteroarila podem estar oxidados (por exemplo, N-óxido de piridina, S-óxido de tiofeno, S,S-dióxido de tiofeno). Exemplos de grupos heteroarila incluem, por exemplo, os sistemas de anel monocíclico de 5 elementos e bicíclicos de 5 a 6 elementos mostrados abaixo:



em que T é O, S, NH, N-Y-R⁴, N-Y-R⁸ ou NR¹²; e Y, R⁴, R⁸, e R¹² são conforme aqui descritos. Exemplos desses anéis heteroarila incluem os grupos pirrolila, furila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, 5 pirazinila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, imidazolila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, indolila, isoindolila, benzofurila, benzotienila, quinolila, 2- 10 metilquinolila, isoquinolila, quinoxalila, quinazolila, benzotriazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzoxadiazolila, benzoxazolila, cinolinila, 1H-indazolila, 2H-indazolila, indolizina, isobenzofurila, naftiridinila, 15 ftalazinila, pteridinila, purinila, oxazolopiridinila, tiazolopiridinila, imidazopiridinila, fuopiridinila, tienopiridinila, piridopirimidinila, piridopirazinila, piridopiridazinila, tienotiazolila, tienoxazolila, tienoimidazolila e outros. Exemplos adicionais de

grupos heteroarila incluem 4,5,6,7-tetraidroindolila, tetraidroquinolinila, benzotienopiridinila, benzofuropiridinila e outros. Em algumas modalidades, os grupos heteroarila podem ser substituídos com até 5 quatro substituintes independentemente selecionados de grupos R^4 , $-Y-R^4$, $-O-Y-R^4$, $-Y-R^8$, ou R^{12} , em que Y, R^4 , R^8 , e R^{12} são conforme aqui descritos.

Os compostos dos presentes ensinamentos podem incluir um "grupo divalente", aqui definido como um 10 grupo de ligação capaz de formar uma ligação covalente com duas outras frações. Por exemplo, os compostos aqui descritos podem incluir um grupo C_{1-10} alquila divalente, como, por exemplo, um grupo metileno.

Em vários locais no presente relatório, os 15 substituintes dos compostos são apresentados em grupos ou em faixas. Pretende-se especificamente que a descrição inclua cada uma das e todas as subcombinações individuais dos membros desses grupos e faixas. Por exemplo, o termo " C_{1-10} alquila" destina-se 20 especificamente a expor individualmente C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_1-C_{10} , C_1-C_9 , C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_{10} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_3-C_{10} , C_3-C_9 , C_3-C_8 , C_3-C_7 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_{10} , C_4-C_9 , C_4-C_8 , C_4-C_7 , C_4-C_6 , C_4-C_5 , C_5-

C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇,
 C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ e C₉-C₁₀ alquil. A
 título de exemplo, o termo "grupo heteroarila de 5 a 14
 elementos" destina-se especificamente a expor
 5 individualmente um grupo heteroarila com 5, 6, 7, 8, 9,
 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9,
 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8,
 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-
 13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-
 10 10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12,
 12-14, 12-13 e 13-14 átomos de anel; e a expressão
 "opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes"
 destina-se especificamente a expor individualmente um
 grupo químico que pode incluir 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3,
 15 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, e 3-4 substituintes.

Os compostos aqui descritos podem conter um
 átomo assimétrico (também chamado de centro quirál), e
 alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou
 centro assimétricos que possam, portanto, dar origem a
 20 isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. Os
 presentes ensinamentos e compostos aqui apresentados
 incluem esses isômeros ópticos (enantiômeros) e
 diastereômeros (isômeros geométricos), assim como as
 misturas racêmicas e resolvidas, enantiomericamente

puras e estereoisômeros, assim como outras dos estereoisômeros R e S e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Isômeros ópticos podem ser obtidos em forma pura por procedimentos padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica, que incluem a formação de sal diastereomérico, resolução cinética e síntese assimétrica. Os presentes ensinamentos também englobam isômeros cis e trans de compostos contendo frações alcenila (por exemplo, alcenos e iminas). Também se deve entender que os presentes ensinamentos englobam todos os regioisômeros possíveis, e suas misturas, que possam ser obtidos em forma pura por procedimentos de separação padronizados, conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina e cromatografia líquida de alto desempenho.

Em todo o relatório, as estruturas podem ou não ser apresentadas com nomes químicos. Quando surgir alguma dúvida quanto à nomenclatura, prevalece a estrutura.

Um aspecto dos presentes ensinamentos se refere a métodos de preparação dos compostos aqui apresentados. Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser preparados de acordo com os procedimentos

delineados nos esquemas abaixo, a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis, compostos conhecidos na literatura, ou intermediários prontamente preparados, por emprego de métodos e procedimentos sintéticos padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica. Métodos e procedimentos sintéticos padronizados para a preparação de moléculas orgânicas e transformações e manipulações de grupos funcionais podem ser prontamente obtidos na literatura científica relevante ou em livros-texto padrões no campo. Deve-se notar que, quando são dadas condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, razões molares de reagentes, solventes, pressões e outras), outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que declarado de outra forma. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes particulares ou solvente usado, mas essas condições podem ser determinadas por aqueles versados na técnica por procedimentos de otimização de rotina. Aquelles versados na técnica de síntese orgânica reconhecerão que a natureza e a ordem das etapas sintéticas apresentadas podem ser variadas para fins de otimizar a formação dos os compostos aqui descritos.

Os processos aqui descritos podem ser monitorizados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorizada por meios espectroscópicos, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia infravermelha, espectrofotometria (por exemplo, UV-visível) ou espectrometria de massa, e/ou por cromatografia, como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia de camada fina.

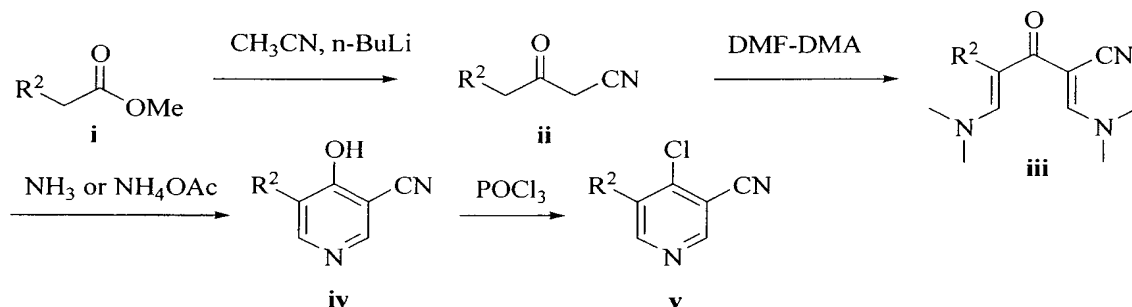
A preparação dos compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos protetores apropriados podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica. A química dos grupos protetores pode ser encontrada, por exemplo, em Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed., Wiley & Sons, 2006, cuja exposição inteira é aqui incorporada por referência para todas as finalidades.

As reações dos processos aqui descritos podem ser realizadas em solventes adequados, que podem ser prontamente selecionados por aqueles versados na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados

tipicamente são substancialmente não reativos com os reagentes, intermediários e/ou produtos às temperaturas em que se realizam as reações, isto é, temperaturas que podem variar da temperatura de congelamento do solvente até a temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reação pode ser realizada em um solvente ou em uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados.

O Esquema 1 abaixo representa uma via sintética exemplificativa para a preparação de um intermediário de compostos de fórmula I.

Esquema 1



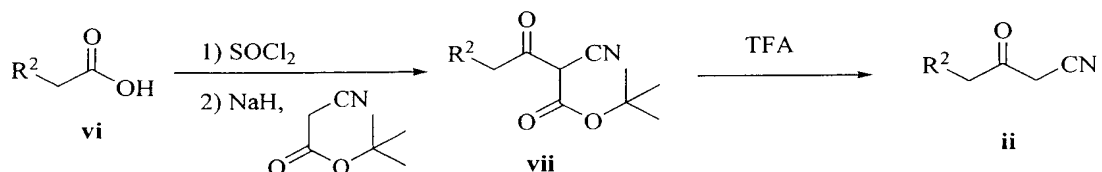
15

O éster de ácido acético **i** é convertido em 3-oxo-butironitrila **ii** por reação com o ânion de acetonitrila preparado por reação de acetonitrila (CH₃CN) com uma base forte como *n*-butil lítio (n-BuLi), em um solvente como THF. A reação de oxo-butironitrila **ii** com dimetilformamida-dimetil acetal (DMF-DMA) em um

solvente como DMF a alta temperatura (por exemplo, 122°C) resulta na formação do intermediário bisdimetilaminometileno iii, que é convertido em 4-hidróxi-nicotinonitrila iv por reação com amônia (NH₃) ou acetato de amônio (NH₄OAc) em um solvente como etanol em refluxo. A reação da hidroxipiridina com oxicloreto de fósforo em refluxo (POCl₃), com ou sem DMF catalítico, durante 2 a 6 horas resulta na conversão em 4-cloro-nicotinonitrila v.

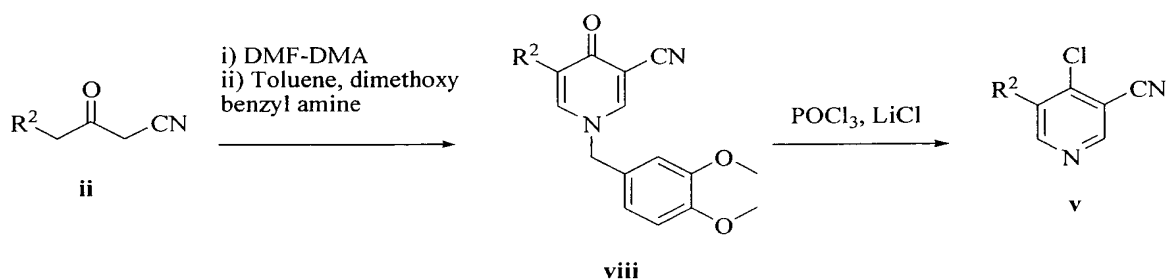
O Esquema 2 abaixo mostra um procedimento alternativo para a preparação de 3-oxo-butironitrila ii. Esse procedimento alternativo envolve a conversão de ácido acético vi no cloreto ácido correspondente por reação com um agente de cloração como cloreto de tionila (SOCl₂) seguida pela reação do ânion de cianoacetato de tert-butila, preparado por reação de cianoacetato de tert-butila com uma base como hidreto de sódio (NaH), em um solvente como THF, para fornecer éster tert-butílico de ácido 2-ciano-3-oxo-butanóico vii, que sofre desproteção do éster e descarboxilação para fornecer 3-oxo-butironitrila ii, por reação com um ácido como ácido trifluoroacético (TFA).

Esquema 2



Alternativamente, conforme mostrado no Esquema 3 abaixo, o intermediário 5 bisdimetilaminametileno Ic obtido pela reação de 3-oxo-butironitrila ii com DMF-DMA pode ser reagido com 3,4-dimetoxibenzilamina em refluxo, em um solvente como tolueno, para fornecer 1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila viii. A reação de viii com um excesso de LiCl em POCl₃ em refluxo resulta na remoção do grupo dimetoxibenzila e na conversão na 4-cloro-nicotinonitrila v correspondente.

Esquema 3



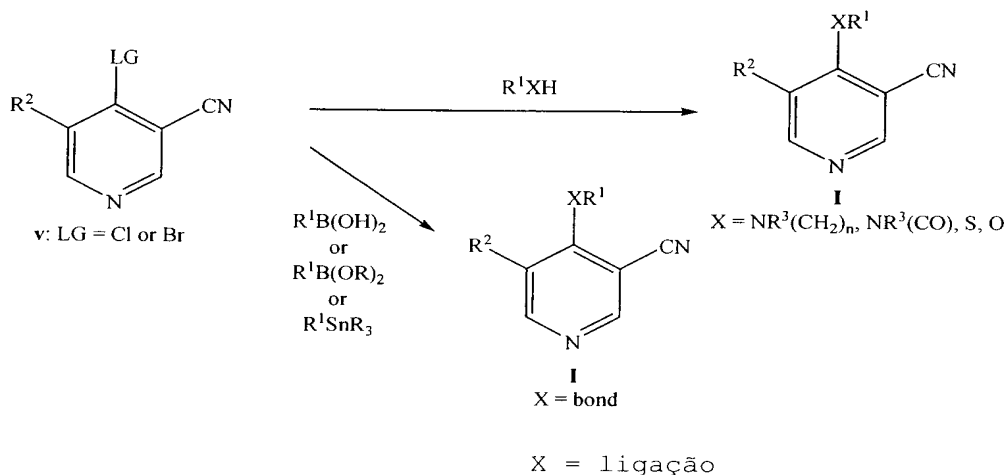
15

i) DMF-DMA

ii) Tolueno, dimetóxi benzil amina

O Esquema 4 abaixo representa uma via sintética exemplificativa para a preparação de compostos de fórmula I.

Esquema 4



Para preparar compostos de fórmula I em que X é $-\text{NR}^3-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NR}^3(\text{CO})-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$, em que $n = 0 - 10$, uma 4-cloro-3-cianopiridina C-5 substituída v pode ser reagida com R^1XH sob uma das seguintes condições de reação: 1) em um solvente como etanol (EtOH), propanol, butanol, 2-etoxietanol (EtEtOH), 2-metoxietanol ou 2-butoxietanol a uma temperatura elevada de $60 - 180^\circ\text{C}$, opcionalmente na presença de cloridrato de piridina (Pir.HCl); 2) usando uma base alcalina, como hidreto de sódio (NaH), em um solvente como tetraidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF) a temperaturas elevadas de $60 - 120^\circ\text{C}$; 3) usando um catalisador de paládio, como

tris(dibenzilideno)acetona dipaládio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), e um
 ligante de fosfina, como 2-dicicloexilfosfino-2'-(N, N-
 dimetilamino)bifenila (DavePhos) ou tributilfosfina, na
 presença de uma base, como fosfato de potássio (K_3PO_4)
 5 ou t-butóxido de potássio, a temperaturas elevadas de
 80 - 150°C; 4) usando uma base orgânica como
 trietilamina (TEA), piridina ou diisopropiletilamina
 (DIEA), em um solvente como DMF, N-metil-2-pirrolidona
 (NMP) ou EtEtOH, a temperaturas elevadas de 80 - 150°C;
 10 5) usando uma base inorgânica como carbonato de cézio
 (Cs_2CO_3), em um solvente como acetonitrila (CH_3CN) ou
 DMF, a temperaturas elevadas de 80 - 150°C.

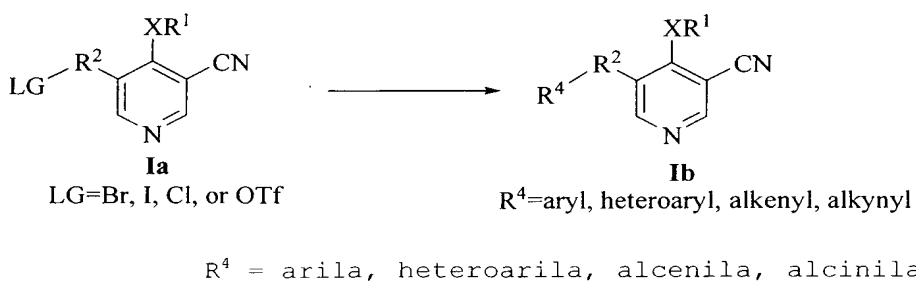
Quando X é uma ligação covalente, os
 compostos de fórmula I podem ser preparados por uma
 15 reação de acoplamento de 4-cloro-3-cianopiridina C-5
 substituída v com um ácido borônico de fórmula
 $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, ou éster borônico de fórmula $\text{R}^1\text{B}(\text{OR})_2$, em que
 R é um grupo alquila (por exemplo, um grupo alquila
 inferior), mediada por um catalisador de paládio como
 20 tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0) [$(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$] ou
 acetato de paládio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), em um solvente como
 uma mistura de dimetoxietano (DME) e bicarbonato de
 sódio aquoso (aq. NaHCO_3) ou carbonato de sódio aquoso
 (aq. Na_2CO_3), opcionalmente na presença de um ligante

de fosfina, como trifenil fosfina (Ph_3P). Alternativamente, 4-cloro-3-cianopiridina v pode ser tratada com um estanano R^1SnR_3 , em que R é um grupo alquila (por exemplo, um grupo alquila inferior), para
5 fornecer compostos de fórmula I.

Com referência ao Esquema 5 abaixo, compostos de fórmula I adicionais, em que R^2 é substituído com um grupo R^4 selecionado de um grupo arila, um grupo heteroarila, um grupo alcenila e um grupo alcinila
10 (fórmula Ib) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I em que R^2 é substituído com um grupo removível (LG), como brometo (Br), iodeto (I), cloreto (Cl) ou trifluorometano sulfonato (OTf) (fórmula Ia), conforme descrito no Esquema 5 abaixo.

15

Esquema 5



Mais especificamente, compostos de fórmula Ib
20 em que R^4 seja um grupo arila ou um grupo heteroarila podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula Ia com um ácido borônico ($\text{R}^4\text{B}(\text{OH})_2$), um éster

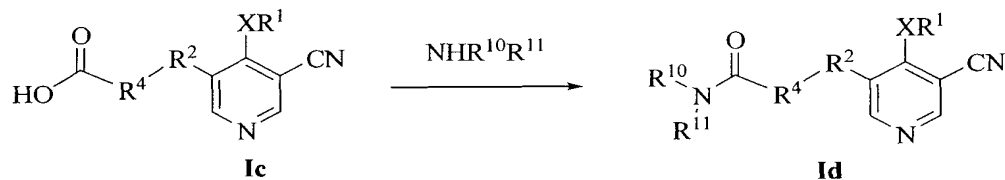
borônico ($R^4B(OR)_2$, em que R é um grupo alquila inferior), ou com um reagente de estanano orgânico (por exemplo, R^4SnBu_3), mediado por um catalisador de paládio (por exemplo, $(Ph_3P)_4Pd$ ou $Pd(OAc)_2$), em um
5 solvente como uma mistura de DME e aq. $NaHCO_3$ ou aq. Na_2CO_3 , opcionalmente na presença de um ligante de fosfina, como Ph_3P .

Da mesma forma, compostos de fórmula Ib em que R^4 seja um grupo alcenila ou um grupo alcinila
10 podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula Ia com um alceno ou alcino de fórmula R^4-H ou com um ácido ou éster borônico ou um reagente de estanano orgânico na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $(Ph_3P)_4Pd$,
15 diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), ou $Pd(OAc)_2$), em um solvente como DMF, NMP, dioxano ou DME, na presença de um ligante como Ph_3P ou tri-o-tolilfosfina e uma base (por exemplo, carbonato de potássio (K_2CO_3) ou Na_2CO_3), opcionalmente com a adição de uma base
20 orgânica como TEA. Uma quantidade catalítica de iodeto de cobre (I) pode ser opcionalmente usada para essa reação de acoplamento.

O Esquema 6 representa uma via sintética para a preparação de compostos de fórmula I adicionais, em

que tanto R^2 , quanto R^4 sejam grupos arila ou heteroarila, e R^4 é adicionalmente substituído com uma amida (fórmula Id).

Esquema 6



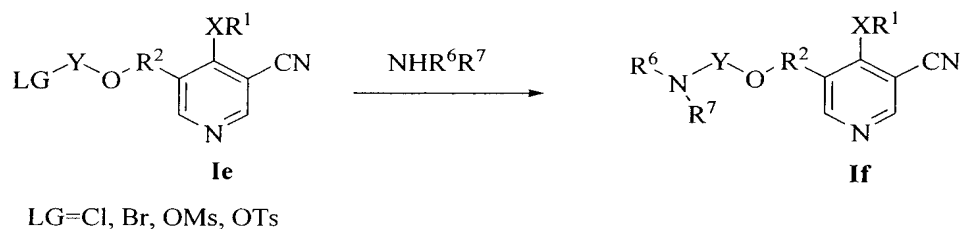
Compostos de fórmula I em que R^2 esteja substituído por um grupo arila ou heteroarila substituído por um ácido carboxílico (fórmula Ic) podem ser tratados com uma amina de fórmula $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ na presença de um catalisador (por exemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil amino)fosfônio (BOP)) e uma amina orgânica (por exemplo, TEA, DIEA ou piridina), em um solvente como MeOH ou EtOH, da temperatura ambiente a temperaturas elevadas de 50 - 80°C, para fornecer compostos de fórmula Id conforme descrito.

Compostos de fórmula I adicionais em que R^2 é substituído com $-\text{O}-\text{Y}-\text{NR}^6\text{R}^7$ (fórmula If) podem ser preparados conforme representado no Esquema 7 abaixo, por tratamento de compostos de fórmula I em que R^2 esteja substituído com $-\text{O}-\text{Y}-\text{LG}$ (fórmula Ie), em que LG é Cl, Br, metanossulfonila (mesila, OMs) ou p-

toluenossulfonila (tosila, OTs), com uma amina de fórmula NHR^6R^7 , em um solvente como EtOH, DME ou DMF, opcionalmente na presença de NaI ou uma base como K_2CO_3 .

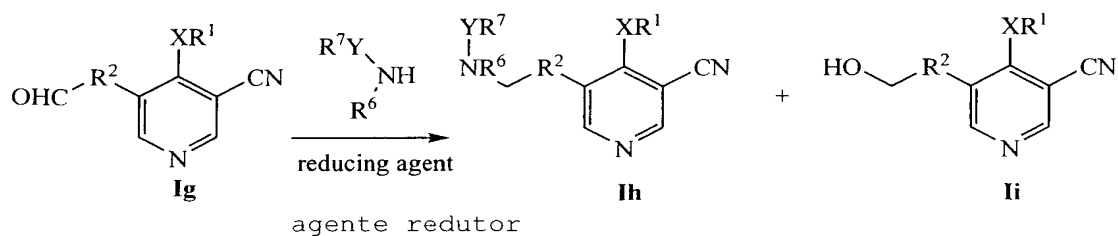
5

Esquema 7



Conforme representado no Esquema 8, compostos de fórmula I em que R^2 esteja substituído por $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{YR}^7$ (fórmula Ih) podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula I em que R^2 contém uma funcionalidade aldeído (fórmula Ig) com uma amina de fórmula HNR^6YR^7 , na presença de um agente redutor (por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio ($\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$) ou cianoboroidreto de sódio), em um solvente como diclorometano (CH_2Cl_2) ou THF, com a adição opcional de DMF ou NMP e, de preferência, na presença de ácido acético. Compostos de fórmula I em que R^2 esteja substituído por $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (fórmula Ii) podem ser formados como um subproduto dessa reação de aminação redutora.

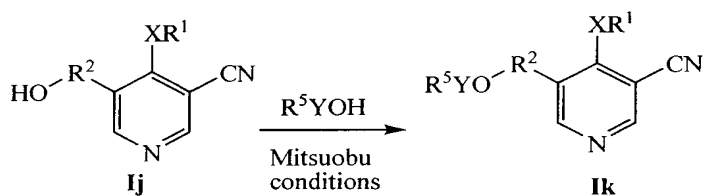
Esquema 8



5 Conforme representado no Esquema 9, compostos de fórmula I em que R^2 esteja substituído por $-\text{OYR}^5$ (fórmula Ik) podem ser preparados por tratamento de compostos de fórmula I em que R^2 contém uma funcionalidade hidroxila (fórmula Ij) com um álcool de

10 fórmula R^5YOH sob condições de Mitsunobu. Essa reação pode ser conduzida em um solvente como THF, na presença de Ph_3P e azodicarboxilato de dietila ou azodicarboxilato de di-*t*-butila.

Esquema 9

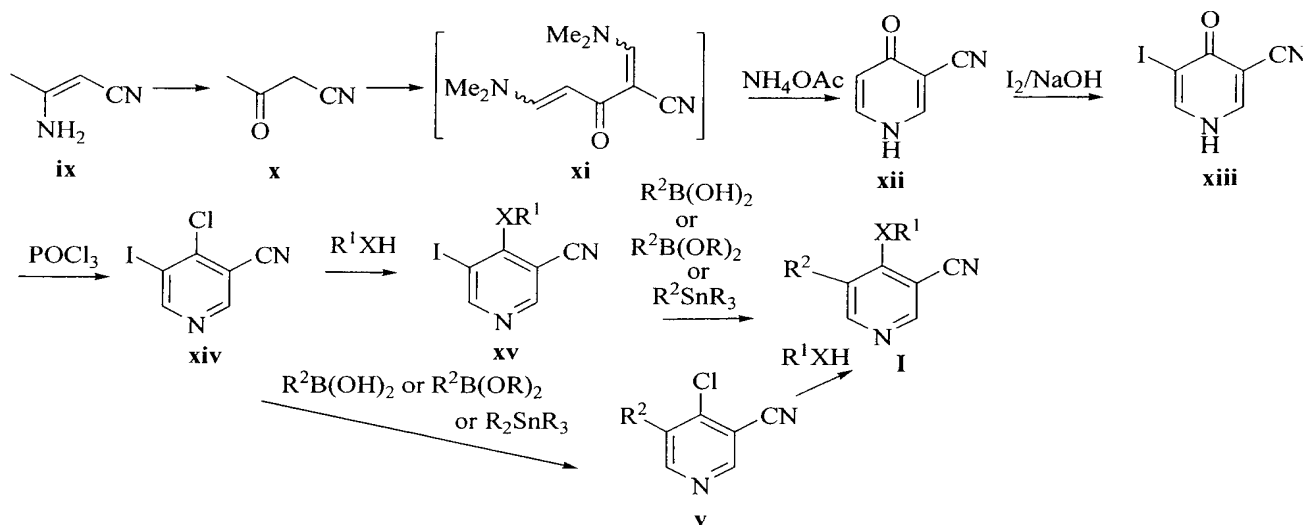


Condições de Mitsunobu

15 Compostos de fórmula I adicionais em que X não seja uma ligação podem ser preparados conforme

20 mostrado no Esquema 10, Esquema 11 e Esquema 12 abaixo.

Esquema 10



Uma mistura de 3-aminobut-2-enonitrila ix é aquecida em ácido (por exemplo, HCl aquoso) para fornecer acetoacetonitrila x. Acetoacetonitrila x é tratada com t-butoxibis(dimetil amino)metano e DMF-DMA a uma temperatura elevada, para fornecer 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrila xi, que é, então, tratada com acetato de amônio em EtOH em refluxo, para produzir 4-hidroxinicotinonitrila xii. (Uma síntese alternativa de 4-hidroxinicotinonitrila foi relatada na literatura: Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81: 792-796 (1962)). Uma mistura de 4-hidroxinicotinonitrila xii, iodo e NaOH em água é aquecida durante uma noite, para fornecer 4-hidróxi-5-

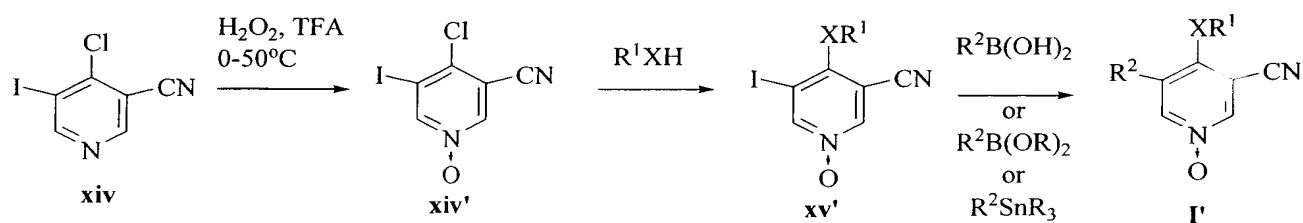
iodonicotinonitrila xiii, que é, então, tratada com POCl_3 a uma temperatura elevada, para fornecer 4-cloro-5-iodonicotinonitrila xiv. O intermediário xiv pode ser, então, tratado com R^1XH , em que X não é uma

5 ligação (por exemplo, R^1NH_2 , R^1OH , R^1SH e outros), para fornecer a 5-iodo-nicotinonitrila 4-substituída xv. Um tratamento adicional com um ácido borônico $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$, éster de ácido borônico $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$ ou estanano R^2SnR_3 (em que R, em cada caso, é um grupo alquila inferior)

10 fornece compostos de fórmula I. Alternativamente, o intermediário xiv pode ser tratado com um ácido borônico $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$, um éster de ácido borônico $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$ ou um estanano R^2SnR_3 (em que R, em cada caso, é um grupo alquila inferior), seguido pela reação com R^1XH ,

15 para fornecer compostos de fórmula I.

Esquema 11

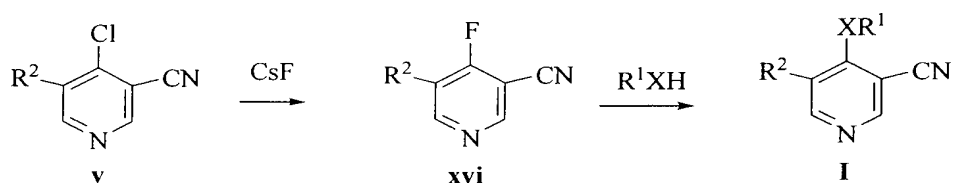


Conforme representado no Esquema 11, o

20 tratamento de 4-cloro-5-iodonicotinonitrila xiv com um agente oxidante, de preferência peróxido de hidrogênio, em ácido trifluoroacético a temperaturas de 0 - 50°C,

fornece 4-cloro-5-iodo-1-óxi-nicotinonitrila xiv'. A
 - adição de R^1XH sob as condições previamente indicadas
 . fornece compostos de fórmula xv'. A adição de um ácido
 - borônico, éster ou um organoestano (em que R, em cada
 5 caso, é um grupo alquila inferior) sob as condições
 . previamente indicadas fornece compostos de fórmula I'.

Esquema 12



Conforme mostrado no Esquema 12, o tratamento
 10 de compostos de fórmula v com CsF em um solvente como
 . DMF fornece o análogo 4-fluoro xvi. O deslocamento
 subsequente do grupo 4-fluoro com R^1XH em um solvente
 como DMSO fornece compostos de fórmula I.

Aspectos dos presentes ensinamentos podem ser
 15 melhor compreendidos à luz dos exemplos a seguir, que
 não devem ser tomados de forma alguma como limitativos
 do âmbito dos presentes ensinamentos.

Mais especificamente, os exemplos a seguir
 ilustram várias vias sintéticas que podem ser usadas
 20 para preparar compostos de fórmula I.

Exemplo 1: Preparação de 4-[(3-clorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinitrila
101

Uma solução de ácido 3,4-dimetoxifenilacético
5 (50 mM) em metanol (MeOH, 100 mL) com ácido sulfúrico
concentrado (H_2SO_4 , 1 mL) ou ácido clorídrico
concentrado (HCl) foi aquecida ao refluxo durante uma
noite. A concentração até secar em um evaporador
rotativo e bomba de alto vácuo durante uma noite
10 forneceu éster metílico de ácido 3,4-dimetóxi-
fenilacético como um óleo, que foi usado diretamente na
etapa seguinte.

A um balão de fundo redondo de três gargalos
e 1,0 L, adicionaram-se 50 mL de THF, e a mistura de
15 reação foi resfriada a -78°C . Butil lítio (1,6 M, 14,4
mL, 23 mmoles) foi adicionado lentamente, mantendo-se a
temperatura abaixo de -70°C . Acetonitrila (1,3 mL, 25
mmoles) em 30 mL de THF foi adicionada gota a gota ao
balão, enquanto se agitava e resfriava. Depois de 2
20 horas de agitação, éster metílico de ácido 3,4-
dimetóxi-fenilacético (2,3 g, 11 mmoles) foi adicionado
à mistura coloidal branca resultante no balão. A
mistura de reação foi agitada durante mais duas horas,
seguido pela adição de solução saturada de cloreto de

amônio (75 mL) a -78°C . A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio, filtrada para remover o agente de secagem e evaporada até secar, para fornecer o produto bruto. Esse produto bruto foi purificado por 5 cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com 30 - 70% de acetato de etila em hexanos, para fornecer 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrila na forma de um óleo âmbar solidificável, 1,8 g (75%).

A uma solução de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo- 10 butironitrila (5,0 g, 23 mmoles) em DMF (12 mL), adicionou-se DMF-DMA (13,5 mL, 101 mmoles), e a solução foi aquecida a 122°C durante uma noite. A concentração em um evaporador rotativo sob alto vácuo forneceu um sólido vermelho alaranjado. Esse sólido foi dissolvido 15 em EtOH (100 mL), e se adicionou um excesso de NH_4OAc , e a mistura de reação foi aquecida a 85°C durante 1 hora. Deixou-se a mistura de reação resfriar à temperatura ambiente (temperatura ambiente) durante 1 hora, então, os sólidos foram coletados por filtração e 20 lavados com EtOH (frio), para fornecer 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrila (4,1 g, 69%) como um sólido marrom. O filtrado foi concentrado em um evaporador rotativo, e o resíduo foi purificado em sílica gel com 0 - 25% de MeOH em cloreto de metileno

(CH₂Cl₂), para fornecer uma quantidade adicional de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrila.

Uma solução de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrila (4 g, 15,7 mmoles) em POCl₃ (25 mL) foi aquecida a 125°C durante 1,5 horas, então, resfriada à temperatura ambiente e vertida em uma mistura de gelo/hidróxido de sódio a 3 N/acetato de etila. A mistura foi agitada, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e concentrada, para fornecer 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (3,9 g, 91%) como um sólido marrom.

Uma solução de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (55 mg, 0,2 mmoles), 3-cloroanilina (25 mg, 0,2 mmoles) e Pir.HCl (23 mg, 0,2 mmoles) em EtOEtOH (2 mL) foi aquecida ao refluxo durante 8 horas, então, resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa, para fornecer 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-clorofenil)amino]nicotinonitrila 101 (3,4 mg). MS: 367 [M+H].

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 101 e usando-se a anilina apropriada na última etapa, prepararam-se os

compostos da Tabela 2. Os tempos de retenção de HPLC apresentados na Tabela 2, assim como nos Exemplos 2 - 22 abaixo, foram obtidos usando-se as condições designadas abaixo:

5 (a) Instrumento - Agilent 1100; coluna: Keystone Aquasil C18, da Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); fase móvel A: 10 mM de NH_4OAc em 95% de água/5% de CH_3CN ; fase móvel B: 10 mM de NH_4OAc em 5% de água/95% de CH_3CN ; taxa de fluxo: 0,800 mL/min; 10 temperatura da coluna: 40°C;

 (b) Coluna YMC C18, 4,6 x 500 mm, 5 microns, da YMC (Kyoto, Japão); fase móvel A: 90% de água + 10% de MeOH + 0,02% de H_3PO_4 ; fase móvel B: 90% de MeOH + 10% de água + 0,02% de H_3PO_4 ; 1 - 100% de B em 2 min, 15 até 10 min a 100% de B, então, 100 - 1% de B em 1 min;

 (c) Coluna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, da Fenomenex (Torrance, CA); fase móvel A: 0,02% de TFA em água; fase móvel B: 0,02% de TFA em CH_3CN ; 10 - 95% de B em 20 min; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da 20 coluna: 40°C; comprimento de onda de detecção: 215 nm; e

 (d) Coluna: Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, da Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); fase móvel A: 0,1% de ácido fórmico em água; fase móvel B:

0,1% de ácido fórmico em acetonitrila, 0 - 100% B em 2,5 min, taxa de fluxo: 0,8 mL/min; temperatura da coluna: 40°C; comprimento de onda de detecção: 254 nm.

Tabela 2

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
102	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-fluorofenil) amino]nicotinonitrila	2,12 ^(a)	350
103	4-anilino-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	N/A	332
104	4-[(2,5-difluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	1,95 ^(a)	368
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3,4-dimetoxifenil) amino]nicotinonitrila	1,60 ^(a)	392
106	4-[(4-cloro-2-fluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,06 ^(a)	384
107	4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,00 ^(a)	384
108	4-[(4-clorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	1,95 ^(a)	366

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetilfenil)amino]nicotinonitrila	2,24 ^(a)	360
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxifenil) amino]nicotinonitrila	2,09 ^(a)	362
111	4-[(3-cloro-4-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,17 ^(a)	396
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fenoxifenil) amino]nicotinonitrila	2,41 ^(a)	424
113	4-[(2,5-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,35 ^(a)	400
114	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metóxi-2-metil fenil)amino]nicotinonitrila	1,85 ^(a)	376
115	4-[(3,4-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,36 ^(a)	400
116	4-[(5-cloro-2-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,12 ^(a)	396
117	4-[[3-(benzilóxi) fenil] amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,36 ^(a)	438

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
118	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metilfenil) amino]nicotinonitrila	1,94 ^(a)	346
119	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]nicotinonitrila	1,77 ^(a)	422
120	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-fenoxifenil) amino]nicotinonitrila	2,38 ^(a)	424
121	4-[(2-cloro-5-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,78 ^(a)	396
122	4-({3-cloro-4-[(3-cianobenzil)óxi]fenil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,35 ^(a)	497
123	4-({[3-cloro-4-(tien-2-ilmetóxi)fenil] amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,37 ^(a)	478
124	4-({3-cloro-4-[(3-metilbenzil)óxi]fenil} amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	N/A	487

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
125	4-[(3-cloro-4-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}fenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,28 ^(a)	515
126	4-[(2,4-diclorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila	2,16 ^(a)	400
127	N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)acetamida	1,84 ^(a)	389,2
128	N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)-N-metilacetamida	2,76 ^(a)	402,7
129	N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)metanossulfonamida	1,86 ^(a)	425,1
130	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-metoxifenil)amino]nicotinonitrila	3,0 ^(b)	345,4
131	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-fluorofenil)amino]nicotinonitrila	3,4 ^(b)	333,4

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
132	ácido 4-((3-ciano-5-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-4-il}amino)benzóico	3,0 ^(b)	356,8 [M-H]
133	4-[(4-cianofenil)amino]-5-[4-(dimetilamino) fenil]nicotinonitrila	3,3 ^(b)	340,2
134	4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5-[4-(dimetil amino)fenil]nicotinonitrila	3,2 ^(b)	351,2

Exemplo 2: Preparação de 4-[(3-bromofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila
135

5 Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (0,5 g, 1,82 mmoles), 3-bromoanilina (0,313 g, 1,82 mmoles) e 0,05 g de Pir.HCl em 8 mL de EtOEtOH foi aquecida ao refluxo durante 8 horas. O sólido foi coletado e dissolvido em uma
10 mistura de bicarbonato de sódio saturado (NaHCO₃) e CH₂Cl₂. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi secada com MgSO₄ e filtrada através de um chumaço de Magnasol[®]. O solvente foi removido, e o resíduo foi

recristalizado em iso-propanol / hexano para fornecer 0,43 g de 4-[(3-bromofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila 135. Tempo de Retenção de HPLC^(a): 2,72 min.; MS: 410,2 m/e (M+H).

5 Exemplo 3: Preparação de 4-{[3-(benzilóxi)-4-clorofenil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila 136

Esse composto foi preparado a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila e 3-
10 benzilóxi-4-cloroanilina usando-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 2. Tempo de Retenção de HPLC^(a): 2,90 min.; MS: 470,2 m/e (M+H).

Exemplo 4: Preparação de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila
15 137

Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (0,5 g, 1,82 mmoles), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (0,402 g, 2,1 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,167 g, 0,18 mmoles), 2-dicicloexilfosino-
20 2'-(N, N-dimetilamino)bifenila (0,22 g, 0,56 mmoles) e K₃PO₄ (0,58 g, 2,73 mmoles) em 10 mL de DME foi aquecida ao refluxo durante 45 minutos. A mistura quente foi filtrada, e os sólidos foram lavados com éter. Os filtrados combinados foram lavados com NaHCO₃

saturado, secados (MgSO_4) e filtrados através de um chumaço de Magnesol®. O solvente foi removido, e o resíduo foi cromatografado em sílica gel. O produto foi eluído com CH_2Cl_2 -éter e, então, recristalizado em isopropanol / hexano, fornecendo 0,21 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila 137. Tempo de Retenção de HPLC^(a): 0,86 min.; MS: 430,2 m/e (M+H).

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 137 e usando-se a anilina apropriada, foram preparados os compostos na Tabela 3.

Tabela 3

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	P.F. (°C)	Aparência
138	4-(2,4-dicloro-5-etoxifenila amino)-5-(3,4-dimetóxi-fenil)-nicotinonitrila		444,1	125-126	sólido branco

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	P.F. (°C)	Aparência
139	4-[(2,4-dicloro-5-propóxi fenil)amino]-5- [(3,4- dimetoxifenil)amino]nicotinonitrila	2,35 ^(a)	458,1	N/A	espuma amarela clara
140	4-[(5-butóxi-2,4- diclorofenil) amino]-5-(3,4- dimetoxifenil) nicotinonitrila	2,47 ^(a)	472,1	N/A	espuma castanha clara
141	4-{[2,4-dicloro-5- (2-hidroxietóxi) fenil]amino}-5- (3,4- dimetoxifenil)nicot inonitrila	2,35 ^(a)	460,1	N/A	sólido esbranqui çado

Exemplo 5: Preparação de 4-{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila 142

Ácido 3-nitrofenilacético (9,5 g, 52 mmoles)
5 e SOCl₂ (20 mL) foram agitados durante uma noite à temperatura ambiente, então, evaporados até secar. Em

um balão separado, NaH (dispersão a 60% em óleo, 5,5 g, 1,4 mmoles) foi posto em suspensão em THF (100 mL). A mistura foi resfriada a 0°C, e se adicionou cianoacetato de tert-butila (8,8 g, 62 mmoles). Após 15 minutos, uma solução de cloreto de 3-nitrofenilacetila de acima em THF foi adicionada gota a gota. O banho de resfriamento foi removido, e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura de reação foi finalizada pela adição de salmoura e extraída com acetato de etila (EtOAc, 2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄ e concentrados. O éster tert-butílico de ácido 2-ciano-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butírico bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

15 A uma solução de éster tert-butílico de ácido 2-ciano-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butírico (9,5 g, 31 mmoles) em tolueno (40 mL), adicionou-se TFA (4 mL), e a solução foi aquecida ao refluxo durante 2 horas, então, o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, para 20 fornecer 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butironitrila (4,0 g, 37% em 2 etapas).

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 1, 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-

butironitrila foi convertida em 4-hidróxi-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila, que foi, então, convertida em 4-cloro-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila.

Uma solução de 4-cloro-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila (2,1 g, 8,1 mmoles) e 4-benzilóxi-3-cloroanilina (1,89 g, 8,1 mmoles) em 50 mL de EtOEtOH foi aquecida ao refluxo durante 6,5 horas. A mistura foi resfriada e diluída com 450 mL de éter. Adicionou-se uma solução de HCl em 10 mL de éter. O sólido foi coletado por filtração e lavado com éter. O sólido foi posto em suspensão em NaHCO₃ saturado, e a mistura foi agitada com EtOAc até que os sólidos se dissolvessem. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e filtrada através de um chumaço de Magnesol®. O solvente foi removido, e o resíduo foi recristalizado em EtOH, fornecendo 2,15 g de 4-{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila 142. Tempo de Retenção de HPLC^(a): 3,06 min.; MS: 456,8 m/e (M+H).

Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 142 e usando-se a anilina apropriada, foram preparados os compostos na Tabela 4.

Tabela 4

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]	Melting Range (°C)	Aparência
143	4-{{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila	2,74 ^(a)	458,1	183-185	sólido castanha
144	4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila	2,84 ^(a)	369	165-175	sólido castanha

Exemplo 6: Preparação de 5-(3-aminofenil)-4-
 {[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}nicotinonitrila 145

5 Uma mistura de 4-{{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila 142
 (2,0 g, 4,38 mmoles), ferro (1,47 g, 26,3 mmoles) e
 ácido acético (AcOH, 1,58 g, 26,3 mmoles) em 90 mL de
 MeOH foi agitada em refluxo durante 3 horas. A mistura
 10 quente foi filtrada, e os sólidos coletados foram
 lavados com THF quente. As soluções orgânicas
 combinadas foram concentradas e, então, redissolvidas

em uma mistura quente de THF-acetato de etila. A suspensão foi filtrada e lavada com salmoura/ NaHCO_3 saturado. A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e filtrada através de um chumaço de Magnesol[®]. O solvente
5 foi removido, fornecendo 1,81 g de 5-(3-aminofenil)-4-
{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}nicotinonitrila 145.
Tempo de Retenção de HPLC^(a): 2,74 min.; MS: 426,8 m/e
(M+H).

Exemplo 7: Preparação de 4-[(3-cloro-4-
10 fluorofenil)amino]-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila 146

4-Cloro-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila foi preparada a partir de ácido 2-nitrofenilacético usando procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 4-cloro-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila no Exemplo
15 5. MS: 260,1 m/e (M+H).

Uma mistura de 4-cloro-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila (4 g, 15,41 mmoles), Pir.HCl (0,89 g, 7,7 mmoles) e 3-cloro-4-fluoroanilina (2,8 g, 19,26 mmoles) em 15 mL de diglima foi aquecida a 130°C
20 durante 27 horas. A mistura foi resfriada, e se adicionou HCl etéreo, e os sólidos foram coletados. O sólido foi agitado com NaHCO_3 saturado e CH_2Cl_2 até se dissolver. A solução foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e filtrada através de um chumaço de Magnesol[®] e

concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel para fornecer 2,3 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila 146. Tempo de Retenção de HPLC^(a): 3,58 min.; MS: 369,1 m/e (M+H).

Exemplo 8: Preparação de 5-(2-aminofenil)-4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]nicotinonitrila 147

5-(2-Aminofenil)-4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]nicotinonitrila 147 foi preparada por redução de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila 146 conforme acima descrito no Exemplo 6. Tempo de Retenção de HPLC^(a): 2,06 min.; MS: 339,2 m/e (M+H).

Exemplo 9: Preparação de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila 148

A uma solução sob agitação de ácido 3-hidróxi-4-metoxifenilacético (24,84 g, 136 mmoles) em 0,2 L de MeOH, adicionou-se 1 mL de H₂SO₄ e se aqueceu ao refluxo durante uma noite. O metanol foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi vertido em solução saturada de NaHCO₃ e extraído com EtOAc (3x150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram, então, lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄ anidro, filtrados e

concentrados a vácuo, para fornecer 23,94 g (90%) de éster metílico de ácido (3-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acético como um óleo amarelo.

A uma solução sob agitação de éster metílico
5 de ácido 3-hidróxi-4-metoxifenilacético (5 g, 25,48
mmoles), iodeto de tetrabutylamônio (0,941 g, 2,5
mmoles) e éter 2-bromoetilmetílico (4,6 mL, 50,9
mmoles) em 150 mL de acetona, adicionou-se carbonato de
césio (17,4 g). A mistura foi agitada durante 21,5
10 horas em refluxo. A mistura foi concentrada, e o
resíduo foi extraído de água com EtOAc. Os extratos
orgânicos combinados foram, então, secados sobre
sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrados e
concentrados a vácuo, para fornecer 8,15 g de um óleo
15 laranja. O óleo foi purificado por cromatografia flash
em sílica gel usando 10 - 50% de EtOAc em hexano como o
eluente. Frações contendo produto combinadas foram
concentradas para fornecer 5,33 g (82%) de éster
metílico de ácido [4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]
20 acético como um óleo amarelo claro.

A um balão de fundo redondo com três gargalos
de 250 mL, adicionaram-se 10 mL de THF anidro, e se
resfriou a -78°C . n-Butil lítio (2,5 M em hexano, 8,06
mL, 12,9 mmoles) foi adicionado ao balão e deixado

agitar durante 5 minutos. Acetonitrila anidra (0,696 mL, 13,3 mmoles) em 5 mL de THF anidro foi agitada gota a gota ao balão, com agitação e resfriamento a -78°C . Após 1 hora de agitação, éster metílico de ácido [4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]acético (1,095 g, 4,3 mmoles) em 10 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota à mistura coloidal branca resultante no balão. A mistura de reação foi agitada durante mais 2 horas, seguido pela adição de solução saturada de NH_4Cl a -78°C . A solução foi aquecida à temperatura ambiente, diluída com 100 mL de água e extraída com EtOAc (3x100 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 30 - 60% de EtOAc em hexanos, para fornecer 769,4 mg (68%) de 4-[4-metóxi-3-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-3-oxo-butironitrila como um óleo incolor.

A uma solução sob agitação de 4-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila (9,91 g, 34,5 mmoles) em 20 mL de DMF anidro, adicionou-se DMF/DMA (20,2 mL, 152 mmoles), e a solução foi aquecida a 100°C durante 15 horas. A reação foi concentrada a vácuo, e, então, o material bruto foi agitado com 3,4-dimetóxi-

benzilamina (0,687 mL, 41,4 mmoles) em 20 mL de tolueno anidro em refluxo durante 2 horas. A reação foi resfriada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 50 - 100% de EtOAc/hexano, para fornecer 8,5 g (55%) de 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila como uma espuma amarela/laranja.

Uma solução de 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila (300 mg, 0,666 mmoles) e cloreto de lítio (LiCl, 254 mg, 6 mmoles) em 2,5 mL POCl₃ foi aquecida ao refluxo durante 2,5 horas. O excesso de POCl₃ foi removido por concentração a vácuo, e, então, o resíduo foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de EtOAc e lavado com NaOH aquoso a 1 N gelado. A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada a vácuo, e o sólido resultante foi triturado com álcool isopropílico, para fornecer 165,6 mg de 4-cloro-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila como um sólido esbranquiçado (78%).

A uma solução sob agitação de 4-cloro-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila (100 mg,

0,313 mmoles), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (90 mg, 0,47 mmoles), 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenila (37 mg, 0,094 mmoles) e K_3PO_4 (99,8 mg, 0,47 mmoles) em 4 mL de éter dimetílico de etileno glicol anidro, adicionou-se $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmoles). A mistura foi aquecida a 90°C durante 2 horas, então, resfriada, filtrada através de Celite®, concentrada a vácuo e purificada por titulação com éter/hexano para fornecer 19 mg (13%) de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi) fenil] nicotinonitrila 148. Tempo de Retenção de HPLC^(c): 11,99 min.; MS [M+H]: 474,1.

Exemplo 10: Preparação de 4-(2,4-dicloro-5-metóxi-fenilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-nicotinonitrila 149

A uma solução sob agitação de homovanilato de etila (16,2 g, 77,05 mmoles), iodeto de tetrabutylamônio (TBAI, 1,42 g, 3,85 mmoles) e éter 2-bromoetilmetílico (10,4 mL, 115,5 mmoles) em 250 mL de acetona, adicionou-se carbonato de cézio (Cs_2CO_3 , 40.16 g, 123,2 mmoles). A mistura foi agitada durante 21,5 horas em refluxo. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi extraído de água com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram, então, secados sobre

Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo, para fornecer 27 g de um óleo laranja. O óleo foi purificado por cromatografia flash usando-se sílica gel e 10 - 60% de EtOAc/hexano. As frações combinadas foram concentradas para fornecer 20,67 g (100%) de éster etílico de ácido [3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]acético como um óleo incolor.

A um balão de fundo redondo com três gargalos e de 500 mL, adicionaram-se 100 mL de THF anidro, e se resfriou a -78°C. n-Butil lítio (1,6 M em hexano, 69,8 mL, 111,8 mmoles) foi adicionado ao balão e deixado agitar durante 5 minutos. CH₃CN anidro (6,02 mL, 115,3 mmoles) em 50 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota ao balão, com agitação e resfriamento a -78°C. Após 1 hora de agitação, éster etílico de ácido [3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]acético (10 g, 37,2 mmoles) em 60 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota à mistura coloidal branca resultante no balão. A mistura de reação foi agitada durante mais 2 horas, seguido pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl a -78°C. A solução foi aquecida à temperatura ambiente, diluída com 200 mL de água e extraída com EtOAc (3x200 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com MgSO₄ anidro, filtrada e

concentrada a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo-se com 20 - 80% de EtOAc em hexanos, para fornecer 7,39 mg (75%) de 4-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila
5 como um sólido amarelo.

A uma solução sob agitação de 4-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila (7,22 g, 27,4 mmoles) em 16 mL DMF anidro, adicionou-se DMF-DMA (16 mL, 120,6 mmoles), e a solução foi aquecida a 100°C
10 durante 15 horas. A reação foi concentrada a vácuo, e, então, o material bruto foi agitado com 3,4-dimetoxibenzilamina (4,95 mL, 32,8 mmoles) em 20 mL de tolueno anidro em refluxo durante 2 horas. A reação foi resfriada, concentrada a vácuo, e purificada por
15 cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 50 - 100% de EtOAc/hexano, para fornecer 8,26 g (67%) de 1-(3,4-dimetóxi-benzil)-5-[3-metóxi-4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila como um sólido amarelo.

20 Uma solução de 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi) fenil]-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila (8,13 g, 18 mmoles) e LiCl (6,8 g, 162,4 mmoles) em 65 mL de POCl₃ foi aquecida ao refluxo durante 2,5 h. O excesso de POCl₃ foi removido

por concentração a vácuo, e, então, o resíduo foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi dissolvido em 100 mL acetato de etila e lavado com NaOH aquoso a 1 N gelado. A camada orgânica foi separada, secada sobre 5 MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada a vácuo, e o sólido resultante foi triturado com álcool isopropílico para fornecer 4,49 g de 4-cloro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil] nicotinonitrila como um sólido esbranquiçado (78%).

10 Seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 148 no Exemplo 9, 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila 149 foi preparada como um sólido esbranquiçado, com um rendimento de 27 15 mg (18%). MS: 474,1 m/z; Tempo de Retenção de HPLC^(c): 12,0 min.

Exemplo 11: Preparação de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino] nicotinonitrila 150 e 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] 20 nicotinonitrila 151

A uma solução sob agitação de éster metílico de ácido 3-hidroxifenilacético (22,6 g, 136 mmoles) e p-toluenossulfonato de 2-cloroetila (40 g) em 0,9 L de

acetona, adicionou-se Cs_2CO_3 (88,8 g), e se aqueceu ao refluxo durante 3 horas. A mistura foi, então, resfriada, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 0 - 7% de EtOAc em hexanos, para fornecer éster metílico de ácido [3-(2-cloroetóxi)fenil] acético como um óleo incolor, 28,9 g (90%).

A um balão de fundo redondo de três gargalos e 1,0 L, adicionaram-se 150 mL de THF anidro, e se resfriou a -78°C . n-Butil lítio (2,5 M em hexano, 52,5 mL, 131 mmoles) foi adicionado gota a gota ao balão e seu conteúdo. CH_3CN anidro (7,2 mL, 138 mmoles) em 150 mL de THF anidro foi adicionado gota a gota ao balão enquanto se agitava e resfriava. Após 1 hora de agitação, 15 g éster metílico de ácido [3-(2-cloroetóxi)fenil]-acético (66 mmoles) em 20 mL de THF anidro foram adicionados gota a gota à mistura coloidal branca resultante no balão. A mistura de reação foi agitada durante mais 2 horas, seguido pela adição de uma mistura a 4:1 de MeOH:AcOH a -78°C . A solução foi diluída com 500 mL de água e extraída com EtOAc (4x150 mL). A camada orgânica foi separada, secada com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O AcOH residual

foi removido por concentração a vácuo com tolueno. O resíduo foi passado através de sílica gel com CH_2Cl_2 , para fornecer 4-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila como um sólido esbranquiçado, 16 g (99%).

5 A uma solução sob agitação de 4-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-3-oxo-butironitrila (16 g, 67 mmoles) em 100 mL DMF anidro, adicionou-se DMF-DMA (17,6 g, 19,74 mL, 148 mmoles), trietilamina (9,4 mL, 67 mmoles), e a solução foi aquecida a 100°C durante 2,5
10 horas. A reação foi concentrada a vácuo, então, dissolvida em CH_2Cl_2 e passada através de Magnesol®. O material bruto foi, então, agitado com 3,4-dimetoxibenzilamina (11 mL, 74 mmoles) em 100 mL de tolueno anidro em refluxo durante 2 horas. A reação foi
15 resfriada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com EtOAc, para fornecer 11,8 g (41%) de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila como um sólido esbranquiçado.

20 Uma solução de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-1,4-diidro-piridina-3-carbonitrila 52 (2,5 g, 5,9 mmoles) e LiCl (2,3 g, 53 mmoles) em 22 mL de POCl_3 foi aquecida ao refluxo durante 2,5 horas. O excesso de POCl_3 foi removido por

concentração a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de CH_2Cl_2 e lavado com NaOH a 3 N gelado. A camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO_4 anidro, filtrada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 30% de EtOAc em hexanos, para fornecer 1,3 g de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]nicotinonitrila como um sólido esbranquiçado (75%).

A uma solução sob agitação de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetóxi)fenil] nicotinonitrila (200 mg, 0,68 mmoles), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (196 mg, 1 mmoles), 2-dicicloexilfosfino 2'(N,N-dimetilamino)bifenila (80 mg, 0,20 mmoles) e K_3PO_4 (216 mg, 1 mmol) em 4 mL de éter dimetílico de etileno glicol anidro, adicionou-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62 mg, 0,07 mmoles). A mistura foi aquecida a 90°C durante 2 horas, então, resfriada, filtrada através de Celite®, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 5 - 50% de MeOH em CH_2Cl_2 , para fornecer 160 mg de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]nicotinonitrila 150 como um sólido (52 %). Tempo de Retenção de HPLC^(c): 14,29 min.; MS: 448 [M+H].

Uma solução sob agitação de 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino] nicotinonitrila 150 (138 mg, 0,31 mmoles) e pirrolidina (66 mg, 0,93 mmoles) em 2,5 mL EtOH foi aquecida a 105°C durante 7 horas. A reação foi resfriada e, então, vertida em 25 mL de água e resfriada a 0°C. O sólido foi filtrado e secado a vácuo a 50°C durante uma noite, para fornecer 32 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil] nicotinonitrila 151 como um sólido marrom (21%). Tempo de Retenção de HPLC^(c): 6,21 min.; MS: 481 [M+H].

Exemplo 12: Preparação de 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-nitrofenil)amino] nicotinonitrila 152

4-Cloro-5-[4-(dimetilamino)fenil] nicotinonitrila foi preparada a partir de ácido 4-(dimetilamino)fenilacético usando procedimentos análogos aos descritos para a preparação de 4-cloro-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila no Exemplo 5. A 4-cloro-5-[4-(dimetilamino)fenil]nicotinonitrila resultante foi reagida com 3-nitroanilina seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto no Exemplo 5, para fornecer 5-[4-

(dimetilamino)fenil]-4-[(3-nitrofenil)amino] nicotino-nitrila 152.

O composto 152 foi analisado por HPLC sob as seguintes condições: Coluna YMC C18, 4,6 x 500 mm, 5 mícrons; Fase móvel A: 90% de água + 10% de MeOH + 0,02% de H₃PO₄; Fase móvel B: 90% de MeOH + 10% de água + 0,02% de H₃PO₄; 1 - 100% de B em 2 min, até 10 min a 100% de B, então, 100 - 1% de B em 1 min. Tempo de Retenção de HPLC^(c): 3,4 min.; MS: 357,8 m/e (M-H).

10 Usando procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 147, foram preparados os compostos 153 - 158 na Tabela 5, partindo-se de ácido 3-metoxifenilacético.

Tabela 5

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
153	5-(3-metoxifenil)-4-[(3-nitrofenil)amino] nicotinonitrila	3,4 ^(c)	346,8
154	5-(3-metoxifenil)-4-[(3-metoxifenil)amino] nicotinonitrila	3,2 ^(c)	332,3

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
155	4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila	3,3 ^(c)	320,1 [M-H]
156	ácido 4-{[3-ciano-5-(3-metoxifenil)piridin-4-il] amino}benzóico	3,1 ^(c)	346,3
157	4-[(4-cianofenil)amino]-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila	3,3 ^(c)	327,4
158	4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrila	3,4 ^(c)	335,8 [M-H]

Exemplo 13: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-hidroxifenil) amino] nicotinonitrila 159

5 Esse composto foi preparado por aquecimento de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila com 3-aminofenol em etanol em um frasco lacrado a 90°C. Tempo de Retenção de HPLC^(c): 6,4 min.; MS: 348,1 m/e (M-H).

Exemplo 14: Preparação de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(2-hidroxietóxi) fenil]amino} nicotinonitrila 160

A uma mistura de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-hidroxifenil) amino]nicotinonitrila 159 (100 mg, 0,29 mmoles) e 2-bromoetanol (55 mg, 0,44 mmoles) em DMF (2 mL), adicionou-se carbonato de cézio (143 mg, 0,44 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 100°C durante uma noite, resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC de fase reversa (eluindo-se com um gradiente de 95% para 5% de água/acetonitrila contendo 1% de TFA), para fornecer 20 mg (12%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(2-hidroxietóxi) fenil]amino} nicotinonitrila 160 como um sólido de cor creme. Tempo de Retenção de HPLC^(c): 6,5 min.; MS: 392,1 m/e (M+H).

Exemplo 15: Preparação de 4-[(3-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-óxi}-fenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila 161

A uma mistura de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]nicotinonitrila 159 (100 mg, 0,29 mmoles) e (1S)-1-benzil-2-hidroxietilcarbamato de tert-butila (73 mg, 0,35 mmoles), trifenilfosfina (91 mg, 0,35 mmoles) em THF (1,0 mL), adicionou-se azodicarboxilato de dietila (61 mg, 0,35 mmoles) à

temperatura ambiente A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. Trifenilfosfina adicional (91 mg, 0,35 mmoles) e azodicarboxilato de dietila (61 mg, 0,35 mmoles) foram adicionadas. Depois
 5 de agitar à temperatura ambiente durante mais 24 horas, a mistura resultante foi tratada com TFA (0,4 mL) a 70°C durante uma noite e foi purificada por HPLC de fase reversa (eluindo-se com um gradiente de 95% para 5% de água/acetonitrila contendo 1% de TFA), para
 10 fornecer 15 mg (11%) de 4-[(3-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-óxi)-fenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila 161 como um sólido de cor creme. Tempo de Retenção de HPLC^(c): 6,8 min.; MS: 481,3 m/e (M+H).

Exemplo 16: Preparação de 4-[(2-cloro-5-
 15 hidroxifenil)amino]-5-(5-formil-1-benzotien-2-il) nicotinonitrila 162

Uma mistura de 3-aminobut-3-enonitrila (100 g, 1,22 mol) e HCl conc. (125 mL) em água (125 mL) foi aquecida a 80°C durante 2 horas, resfriada à
 20 temperatura ambiente e filtrada para remover o sólido. O filtrado foi extraído com acetato de etila, e os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para fornecer um resíduo semi-sólido, que foi destilado sob vácuo para

fornece 77,4 g (76%) de acetoacetonitrila (73-77°C/3-5 mmHg).

Uma mistura de acetoacetonitrila (41 g, 493 mmoles), t-butoxibis(dimetilamino)metano (86 g, 493 mmoles) e N, N-dimetilformamida dimetil acetal (263 mL, 1,97 mol) foi aquecida a 100°C durante uma noite e evaporada para remover os voláteis. O resíduo foi triturado com hexanos/éter (1:1), e os sólidos foram coletados por filtração e lavados com hexanos/éter (1:1) e uma quantidade mínima de acetato de etila, para fornecer 64,3 g (67%) de 5-(dimetilamino)-2-[[dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrila como um sólido amarelo claro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Uma mistura de 5-(dimetilamino)-2-[[dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrila (64,3 g, 333 mmoles) e acetato de amônio (126 g, 1,66 mol) em etanol (1,8 L) foi aquecida ao refluxo durante 60 horas e concentrada para remover o solvente. O resíduo semi-sólido resultante foi diluído com acetato de etila, filtrado e lavado com acetato de etila, seguido por CH₂Cl₂. O filtrado foi evaporado a um volume reduzido. Os sólidos precipitados foram coletados por filtração, lavados com acetato de etila e uma quantidade mínima de

etanol, para fornecer 4-hidroxinicotinonitrila. O processo de evaporação e cristalização foi repetido para se obter 4-hidroxinicotinonitrila sólida a partir do lícor-mãe. Os sólidos esbranquiçados combinados
5 forneceram 20,9 g (53%). P.F. 234-236°C.

Uma síntese alternativa de 4-hidroxinicotinonitrila é relatada na literatura. Broekman, F.W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81: 792-6 (1962).

10 Uma mistura de 4-hidroxinicotinonitrila (45,7 g, 381 mmoles), iodo (96,6 g, 381 mmoles) e NaOH (19,8 g, 825 mmoles) em água (600 mL) foi aquecida a 85°C durante uma noite, resfriada à temperatura ambiente e diluída com água. O precipitado foi coletado por
15 filtração e lavado com água, para fornecer 57,5 g (61%) de 4-hidróxi-5-iodonicotinonitrila como um sólido castanha, p.f. >245°C.

Uma mistura de 4-hidróxi-5-iodonicotinonitrila (57,5 g, 234 mmoles) e POCl₃ (200
20 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 horas, resfriada à temperatura ambiente e evaporada para remover o excesso de POCl₃. O resíduo foi resfriado em um banho de água gelada, ajustado a pH 8 - 9 com NaOH a 10 N aquoso e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados

foram lavados com água e salmoura, secados sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo sólido resultante foi lavado com uma quantidade mínima de MeOH e CH_2Cl_2 para fornecer 46,5 g (75%) de 4-cloro-5-iodonicotinonitrila como um sólido castanha, p.f. 120-122°C.

Uma mistura de 4-cloro-5-iodonicotinonitrila (2,0 g, 7,6 mmoles) e 2-cloro-5-hidroxianilina (1,09 g, 7,6 mmoles) em EtOH (20 mL) foi aquecida a 90°C em um frasco lacrado durante uma noite, vertida em NaHCO_3 aquoso e filtrado. O sólido bruto foi lavado com água e secado para fornecer 3,0 g (rendimento quantitativo) de 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-iodonicotinonitrila como um sólido marrom, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+H): 372,1.

Uma mistura de 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-iodonicotinonitrila (500 mg, 1,35 mmoles), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-5-carbaldeído (389 mg, 1,35 mmoles) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (78 mg, 0,070 mmoles) em DME (10 mL) e NaHCO_3 (aq, 2M, 1,4 mL) foi aquecida a 80°C durante uma noite, resfriada à temperatura ambiente e concentrada em um volume reduzido. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. Os extratos orgânicos combinados foram secados

sobre Na₂SO₄, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 160 mg (30%) de 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-(5-formil-1-benzotien-2-il)nicotinonitrila 162 como um sólido amarelo, MS (M+H): 406.2; Tempo de Retenção de HPLC^(c): 11.7 min.

Exemplo 17: Preparação de 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila 163

10 A uma mistura de 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-(5-formil-1-benzotien-2-il)nicotinonitrila 162 (130 mg, 0,32 mmoles) e piperidina (82 mg, 0,96 mmoles) em THF (5,0 mL), adicionou-se AcOH (106 mg, 1,76 mmoles). A mistura resultante foi agitada
15 à temperatura ambiente durante uma hora, e se adicionou triacetoxiboroidreto de sódio (203 mg, 0,96 mmoles). Depois de agitar à temperatura ambiente durante uma noite, a mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer
20 105 mg (69%) do composto do título como um sólido amarelo pálido. Tempo de Retenção de HPLC^(c): 7,8 min.; MS: 475,1 m/e (M+H).

O composto 164 na Tabela 6 foi preparado seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a

preparação do composto 160 no Exemplo 14. Os compostos 165 e 166 foram preparados por acoplamento do intermediário 66 com as anilinas apropriadas, então, tratamento com 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-5-carbaldeído seguindo-se procedimentos análogos aos descritos para a preparação do composto 162 descrito no Exemplo 16, seguido por aminação redutora segundo os procedimento so composto 163, Exemplo 17.

10

Tabela 6

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
164	4-{{[2-cloro-5-(2-hidroxietóxi)fenil]amino}-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]} nicotinonitrila	7,6 ^(c)	519,3
165	4-[(4-amino-2,3-dimetilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrila	5,4 ^(c)	468,4

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
166	4-[(4-amino-3-metilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila	5,4 ^(c)	454,3 [M-H]

Exemplo 18: Preparação de 4-cloro-5-iodo-1-óxi-nicotinonitrila

A uma solução de 4-cloro-5-iodo-nicotinonitrila (529 mg, 2,0 mmoles) em TFA (5 mL), adicionou-se H₂O₂ (30% em peso em H₂O, 5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite, aquecida a 50°C durante 8 h e concentrada. Ao resíduo, adicionou-se NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL), seguido por extração com EtOAc/THF. Os extratos orgânicos foram lavados com água, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂-THF = 10:1) para fornecer 202 mg (36%) de 4-cloro-5-iodo-1-óxi-nicotinonitrila como um sólido amarelo pálido.

Exemplo 19: Preparação de 4-fluoro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila

4-Cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (7,3 mmol, 2,0g) foi dissolvida em 70 mL DMF e tratada com CsF (14,6 mmol, 2,2g). Depois de aquecer durante 2 h a 80°C, mais 7 mmoles (1 g) de CsF foram adicionados, e o aquecimento continuou durante uma noite. A suspensão foi evaporada sobre sílica gel, e o produto foi purificado por cromatografia (EtOAc/Hex) para fornecer 300 mg de 4-fluoro-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila.

Exemplo 20: Preparação de 1-benzofuran-5-carbaldeído

A uma solução de 1-benzofuran-5-carbonitrila (5,0 g, 34,9 mmoles) em CH₂Cl₂ sob nitrogênio de -15 a -20°C, adicionou-se DIBAL-H (41,9 mL, 41,9 mmol, 1M/heptano), e a temperatura foi mantida abaixo de -15°C. Depois de completada a adição, a mistura de reação foi agitada de -15 a -20°C durante mais 10 min. A mistura de reação foi finalizada mediante adição gota a gota de HCl aquoso a 2N. A camada orgânica foi separada e lavada com água, secada sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer 4,0 g (78%) de 1-benzofuran-5-carbaldeído como um óleo amarelo.

Exemplo 21: Preparação de 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetila

1-Benzofuran-5-carbaldeído foi tratado com piperidina e triacetoxiboroidreto de sódio sob
 5 procedimentos de aminação redutora padronizados para fornecer 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina. O tratamento de 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina com butil lítio e borato de trimetila a baixa temperatura forneceu 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato
 10 de dimetila. Os compostos 167 - 169, 171 e 172 na Tabela 7 foram preparados seguindo-se procedimentos análogos aos descritos no Esquema 10, por acoplamento com 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetila.

15

Tabela 7

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
167	4-[(2-cloro-5-metoxifenil) amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	1,99 ^(d)	473,4
168	4-[(2-cloro-5-metilfenil)	2,02 ^(d)	457,3

Composto	Nome do Composto	Tempo de Retenção de HPLC (min)	Íon Observado m/e [M+H]
	amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila		
169	4-[(5-hidróxi-2-fenoxifenil) amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	1,94 ^(d)	517,3
171	4-[(2,4-dicloro-5-hidroxifenil) amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	8,3 ^(c)	493,3
172	4-[(4-metóxi-2-metilfenil) amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrila	7,2 ^(c)	453,4

Exemplo 22: Preparação de 4-{[3-(aminometil)benzil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila 170

Uma mistura de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila (74 mg, 0,27 mmoles), 1,3-fenilenodimetanamina (54 mg, 0,40 mmoles) e trietilamina (40 mg, 0,40 mmoles) em 3 mL de DMF foi aquecida a 60° C durante uma noite. Após resfriada à temperatura ambiente, a reação foi concentrada até secar, e o resíduo foi dissolvido em 3 mL de DMSO, filtrado e purificado por uma HPLC preparatória, para fornecer 4-{[3-(aminometil)benzil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila. Tempo de Retenção de HPLC^(d): 1,33 min.; MS: 375,2 m/e (M+H).

Exemplo 23: Testes Farmacológicos

A avaliação de compostos representativos dos presentes ensinamentos em vários procedimentos de testes farmacológicos padronizados indicou que os compostos dos presentes ensinamentos são inibidores de PKC θ . Com base na atividade mostrada nos procedimentos de testes farmacológicos padronizados, os compostos dos presentes ensinamentos são, conseqüentemente, utilizáveis como agentes antiinflamatórios.

Ensaio de quinase radioativa para inibição do domínio de quinase ativo (KD) de PKC θ

Esse ensaio se baseia na fosforilação de um substrato biotinilado por uma quinase utilizando ATP

radiomarcado (ATP γ P33). O substrato era um peptídeo biotinilado com uma sequência de biotina-FARKGSLRQ-C(O)NH₂. A enzima era o domínio de quinase ativo recombinante purificado de PKC teta de comprimento total (aminoácidos 362 - 706). O tampão de ensaio era composto por 100 mM de Hepes, pH 7,5, 2mM de MgCl₂, 20mM de β -glicerofosfato e 0,008% de TritonX 100. Uma mistura de reação de ATP, ATP γ P33 (PerkinElmer), DTT, e a enzima foi preparada no tampão de ensaio e adicionada a uma placa de polipropileno de 96 poços. O composto (diluído em DMSO em uma placa de polipropileno de 96 poços separada) foi adicionado à mistura de reação e incubado à temperatura ambiente. Depois da incubação, o substrato peptídico foi adicionado à mistura de reação para iniciar a reação enzimática. A reação foi terminada pela adição de uma solução de parada (100 mM de EDTA, 0,2% de TritonX100 e 20mM de NaHPO₄) e transferida da placa de ensaio para uma placa de cintilação de 96 poços revestida com estreptavidina (PerkinElmer). A placa de cintilação foi incubada à temperatura ambiente, lavada em PBS com 0,1% de TritonX 100 e contada no 1450 Microbeta Trilux (Wallac, Versão 2.60). Registraram-se contagens para cada poço, como contagens corrigidas por minuto (CCPM). As contagens

foram consideradas corrigidas, porque foram ajustadas de acordo com um protocolo de normalização P33, que corrige diferenças de eficiência e fundo entre os detectores do instrumento (software versão 4.40.01).

5 Ensaio de quinase radioativa para inibição de inibidores de PKC θ de comprimento total (FL)

Esse ensaio difere do que foi acima descrito pelo fato de a enzima usada ser PKC teta de comprimento total recombinante purificada (Panvera, P2996).

10 Ensaio de PKC θ IMAP

Os materiais usados incluíram os seguintes: enzima PKC θ humana de comprimento total (Panvera Cat n° P2996); substrato peptídico: 5FAM-RFARKGSLRQKNV-OH (Molecular Devices, RP7032); ATP (Sigma Cat n° A2383);
15 DTT (Pierce, 20291); 5x tampão de reação de quinase (Molecular Devices, R7209); 5x tampão de ligação A (Molecular Devices, R7282), 5x tampão de ligação B (Molecular Devices, R7209); Glóbulos de IMAP (Molecular Devices, R7284); e placas de 384 poços (Corning Costar,
20 3710).

O tampão de reação foi preparado por diluição de 5x tampão de reação de estoque e adição de DTT, para se obter uma concentração de 3,0 mM. O tampão de ligação foi preparado por diluição de 5x tampão de

ligação A. Uma solução de mistura-mestra foi preparada usando-se uma diluição a 90% de um tampão de reação contendo 2x ATP (12 μ M) e 2x peptídio (200 nm). Os compostos foram diluídos em DMSO a 20x da concentração máxima para a medição de IC50. 27 μ L da solução de mistura-mestra para cada curva de IC50 foram adicionada à primeira coluna em uma placa de 384 poços, e 3 μ L de 20x composto em DMSO foram adicionados a cada poço. A concentração final de composto era de 2x e 10% de DMSO. DMSO foi adicionado ao restante da mistura-mestra para aumentar a concentração a 10%. 10 μ L da mistura-mestra contendo 10% de DMSO foram adicionados ao restante dos poços na placa, exceto na 2ª coluna. 20 μ L foram transferidos da primeira coluna para a 2ª coluna. Os compostos foram diluídos serialmente em uma razão de 2:1, partindo-se da 2ª coluna. Uma solução a 2x (2 nM) de PKC θ foi preparada em um tampão de reação. 10 μ L da solução de PKC θ foram adicionados a cada poço para se atingirem estas concentrações finais: PKC θ - 1 nM; ATP - 6 μ M; peptídio - 100 nM; DMSO - 5%. As amostras foram incubadas durante 25 minutos à temperatura ambiente. O reagente de ligação foi preparado por diluição dos glóbulos em 1x tampão de ligação a 800:1. 50 μ L do reagente de

ligação foram adicionados a cada poço e incubados durante 20 minutos. FP foi medido usando-se um Envision2100 (PerkinElmer Life Sciences). Poços sem ATP e poços sem enzimas foram usados como controles.

5 Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 8 abaixo. Os dados apresentados representam ao valor médio quando uma ou mais amostras foram testadas.

Tabela 8

Composto Número	IC ₅₀ de PKCθ KD (μM)	IC ₅₀ de PKCθ FL (μM)	IC ₅₀ de PKCθ IMAP (μM)
101	6,87	N/A	N/A
104	0,60	N/A	N/A
105	10,60	N/A	N/A
106	0,84	N/A	N/A
107	2,91	N/A	N/A
108	2,77	N/A	N/A
109	0,81	N/A	N/A
110	1,16	N/A	N/A
111	1,41	N/A	N/A
113	3,60	N/A	N/A
114	0,40	N/A	N/A
115	4,26	0,38	N/A
116	3,20	N/A	N/A

Composto Número	IC ₅₀ de PKCθ KD (μM)	IC ₅₀ de PKCθ FL (μM)	IC ₅₀ de PKCθ IMAP (μM)
117	13,80	N/A	N/A
118	4,44	N/A	N/A
119	11,70	N/A	1,95
122	1036	N/A	N/A
123	38,00	N/A	N/A
126	0,34	N/A	N/A
127	N/A	N/A	0,57
128	N/A	N/A	35
129	N/A	N/A	36
130	N/A	N/A	0,80
131	N/A	N/A	0,71
133	N/A	N/A	30,0
134	N/A	N/A	2,03
135	5,0	N/A	N/A
137	0,19	0,16	0,18
138	N/A	0,32	N/A
139	N/A	8,00	N/A
140	N/A	9,75	N/A
141	N/A	0,16	0,10
142	214	N/A	N/A
144	158	N/A	N/A

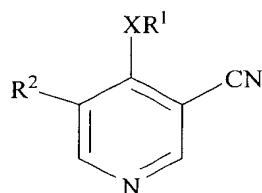
Composto Número	IC ₅₀ de PKCθ KD (μM)	IC ₅₀ de PKCθ FL (μM)	IC ₅₀ de PKCθ IMAP (μM)
146	3,85	N/A	N/A
148	N/A	0,52	N/A
149	N/A	7,09	N/A
150	N/A	0,50	N/A
151	N/A	7,10	N/A
152	N/A	N/A	7,84
153	N/A	N/A	9,63
154	N/A	N/A	1,73
155	N/A	N/A	1,57
156	N/A	N/A	46,4
157	N/A	N/A	>95
158	N/A	N/A	2,40
159	N/A	N/A	0,31
160	N/A	N/A	5,21
161	N/A	N/A	0,82
162	N/A	N/A	0,03
163	N/A	N/A	0,03
164	N/A	N/A	0,06
165	N/A	N/A	0,65
166	N/A	N/A	1,06
167	N/A	N/A	0,73

Composto Número	IC ₅₀ de PKCθ KD (μM)	IC ₅₀ de PKCθ FL (μM)	IC ₅₀ de PKCθ IMAP (μM)
168	N/A	N/A	2,04
169	N/A	N/A	0,65
170	N/A	N/A	11,90
171	N/A	N/A	0,27
172	N/A	N/A	0,16

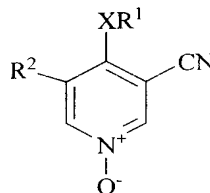
Variações, modificações e outras implementações do que é aqui descrito ocorrerão àqueles versados na técnica, sem sair do espírito e características essenciais dos presentes ensinamentos. Portanto, o âmbito dos presentes ensinamentos deve ser definido não pela descrição ilustrativa precedente, mas, ao invés, pelas reivindicações a seguir, e todas as alterações que estejam dentro do significado e faixas de equivalências das reivindicações devem ser aqui englobadas.

REIVINDICAÇÕES

1. composto de fórmula I ou fórmula I':



I



I'

5 ou seu sal, hidrato ou éster
farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de
que:

X é selecionado de a) -NR³-Y-, b) -O-Y-, c) -
S(O)_m-Y-, d) -S(O)_mNR³-Y-, e) -NR³S(O)_m-Y-, f) -C(O)NR³-
10 Y-, g) -C(S)NR³-Y-, h) -NR³C(O)-Y-, i) -NR³C(S)-Y-, j) -
C(O)O-Y-, k) -OC(O)-Y- e l) uma ligação covalente;

Y, em cada ocorrência, é independentemente
selecionado de a) um grupo C₁₋₁₀ alquila divalente, b)
um grupo C₂₋₁₀ alcenila divalente, c) um grupo C₂₋₁₀
15 alcinila divalente, d) um grupo C₁₋₁₀ haloalquila
divalente e e) uma ligação covalente;

R¹ é um grupo fenila opcionalmente
substituído com 1 a 4 grupos -Y-R⁴;

R² é um grupo C₆₋₁₄ arila ou um grupo
20 heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é
opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos
independentemente selecionados de -Y-R⁴ ou -O-Y-R⁴;

R^3 é selecionado de a) H, b) um grupo C_{1-10} alquila, c) um grupo C_{2-10} alcenila, d) um grupo C_{2-10} alcinila e e) um grupo C_{1-10} haloalquila;

R^4 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^5$, f) $-NR^6-Y-R^7$, g) $-N(O)R^6-Y-R^7$, h) $-S(O)_m-Y-R^5$, i) $-S(O)_mO-Y-R^5$, j) $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$, k) $-C(O)-Y-R^5$, l) $-C(O)O-Y-R^5$, m) $-C(O)NR^6-Y-R^7$, n) $-C(S)NR^6-Y-R^7$, o) um grupo C_{1-10} alquila, p) um grupo C_{2-10} alcenila, q) um grupo C_{2-10} alcinila, r) um grupo C_{1-10} haloalquila, s) um grupo C_{3-14} cicloalquila, t) um grupo C_{6-14} arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$;

R^5 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b) $-C(O)R^9$, c) $-C(O)OR^9$, d) um grupo C_{1-10} alquila, e) um grupo C_{2-10} alcenila, f) um grupo C_{2-10} alcinila, g) um grupo C_{1-10} haloalquila, h) um grupo C_{3-14} cicloalquila, i) um grupo C_{6-14} arila, j) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e k) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de d) - k) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$;

R^6 e R^7 , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b) $-O-Y-R^9$, c) $-S(O)_m-Y-R^9$, d) $-S(O)_mO-Y-R^9$, e) $-C(O)-Y-R^9$, f) $-C(O)O-Y-R^9$, g) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, h) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, i) um grupo C_{1-10} alquila, j) um grupo C_{2-10} alcenila, k) um grupo C_{2-10} alcinila, l) um grupo C_{1-10} haloalquila, m) um grupo C_{3-14} cicloalquila, n) um grupo C_{6-14} arila, o) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e p) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de i) - p) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$;

R^8 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^9$, f) $-NR^{10}-Y-R^{11}$, g) $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$, h) $-S(O)_m-Y-R^9$, i) $-S(O)_mO-Y-R^9$, j) $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$, k) $-C(O)-Y-R^9$, l) $-C(O)O-Y-R^9$, m) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, n) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, o) um grupo C_{1-10} alquila, p) um grupo C_{2-10} alcenila, q) um grupo C_{2-10} alcinila, r) um grupo C_{1-10} haloalquila, s) um grupo C_{3-14} cicloalquila, t) um grupo C_{6-14} arila, u) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e v) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um de o) - v) é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^9 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) H, b) $-C(O)-C_{1-10}$ alquila, c) $-C(O)OH$,

d) $-C(O)O-C_{1-10}$ alquila, e) um grupo C_{1-10} alquila, f) um grupo C_{2-10} alcenila, g) um grupo C_{2-10} alcinila, h) um grupo C_{1-10} haloalquila, i) um grupo C_{3-14} cicloalquila, j) um grupo C_{6-14} arila, k) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e l) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{2-10} alcenila, grupos C_{2-10} alcinila, grupos C_{1-10} haloalquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e 10 grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^{10} e R^{11} , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de a) H, b) $-OH$, c) $-SH$, d) $-NH_2$, e) $-NH-C_{1-10}$ alquila, f) $-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, g) $-S(O)_m-C_{1-10}$ alquila, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ alquila, 15 j) $-C(O)-C_{1-10}$ alquila, k) $-C(O)OH$, l) $-C(O)-OC_{1-10}$ alquila, m) $-C(O)NH_2$, n) $-C(O)NH-C_{1-10}$ alquila, o) $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) $-C(S)NH-C_{1-10}$ alquila, r) $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, s) um grupo C_{1-10} 20 alquila, t) um grupo C_{2-10} alcenila, u) um grupo C_{2-10} alcinila, v) um grupo C_{1-10} alcóxi, w) um grupo C_{1-10} haloalquila, x) um grupo C_{3-14} cicloalquila, y) um grupo C_{6-14} arila, z) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e aa) um grupo heteroarila de 5 a 14

elementos, em que cada um dos grupos C_{1-10} alquila, grupos C_{2-10} alcenila, grupos C_{2-10} alcinila, grupos C_{1-10} alcóxi, grupos C_{1-10} haloalquila, grupos C_{3-14} cicloalquila, grupos C_{6-14} arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^{12}$;

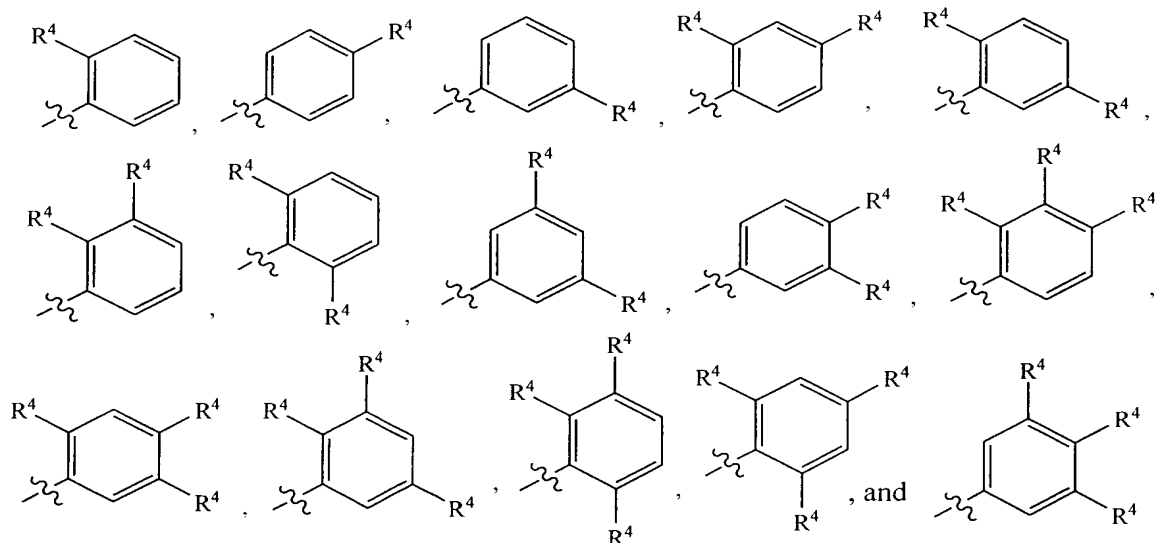
R^{12} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de a) halogênio, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-OH$, f) $-NH_2$, g) $-NH(C_{1-10} \text{ alquila})$, h) $-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, i) $-SH$, j) $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alquila}$, k) $-S(O)_2OH$, l) $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alquila}$, m) $-C(O)-C_{1-10} \text{ alquila}$, n) $-C(O)OH$, o) $-C(O)-OC_{1-10} \text{ alquila}$, p) $-C(O)NH_2$, q) $-C(O)NH-C_{1-10} \text{ alquila}$, r) $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, s) $-C(S)NH_2$, t) $-C(S)NH-C_{1-10} \text{ alquila}$, u) $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, v) um grupo C_{1-10} alquila, w) um grupo C_{2-10} alcenila, x) um grupo C_{2-10} alcinila, y) um grupo C_{1-10} alcóxi, z) um grupo C_{1-10} haloalquila, aa) um grupo C_{3-14} cicloalquila, ab) um grupo C_{6-14} arila, ac) um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e ad) um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos; e

m é 0, 1 ou 2;

contanto que, quando R^1 é um grupo 3-cloro-4-fluorofenila, R^2 não seja um grupo 2-[(1H-imidazol-5-ilmetil)amino]fenila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que X é selecionado de -NH-, -N(CH₃)-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -O- e uma ligação covalente.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é selecionado de:

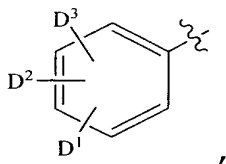


4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de

que R^4 , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$ e um grupo C_{1-6} alquila.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é selecionado de um grupo fenila, um grupo C_{8-14} arila e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de $-Y-R^4$ e $-O-Y-R^4$.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é:



em que D^1 , D^2 , e D^3 são independentemente H, um grupo $-Y-R^4$ ou um grupo $-O-Y-R^4$.

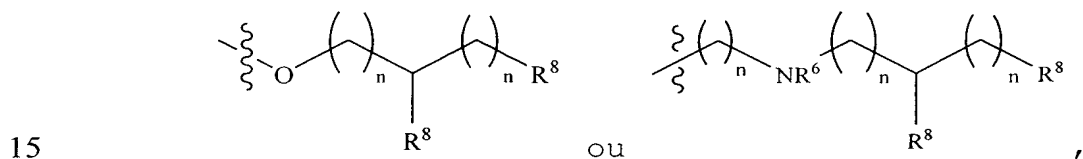
7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 é um grupo $-Y-R^4$ ou um grupo $-O-Y-R^4$, em

que Y, em cada ocorrência, é independentemente um grupo C₁₋₄ alquila divalente ou uma ligação covalente, e R⁴, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de um halogênio, -CN, NO₂, -O-Y-R⁵, -NR⁶-Y-R⁷, -S(O)₂-Y-R⁵,
 5 -S(O)₂NR⁶-Y-R⁷, -C(O)-Y-R⁵, -C(O)O-Y-R⁵, -C(O)NR⁶-Y-R⁷, um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo C₁₋₁₀ haloalquila, um grupo C₃₋₁₄ cicloalquila, um grupo C₆₋₁₄ arila, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos
 10 grupos C₁₋₁₀ alquila, grupos C₁₋₁₀ haloalquila, grupos C₃₋₁₄ cicloalquila, grupos C₆₋₁₄ arila, grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos -Y-R⁸.

15 8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que o grupo -Y-R⁴ e o grupo -O-Y-R⁴ são selecionados de -O-(CH₂)_nNR⁶-Y-R⁷, -(CH₂)_nNR⁶-Y-R⁷, um grupo -O-(CH₂)_n-cicloeteroalquila de
 20 3 a 14 elementos e um grupo -(CH₂)_n-cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos, em que cada um de grupos cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos -Y-R⁸, e n, em cada ocorrência, é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que o grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos do grupo -O-(CH₂)_n-cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos e do grupo -(CH₂)_n-cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos é selecionado de um grupo pirrolidinila, um grupo morfolinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo azepanila, um grupo diazepanila e um grupo tiomorfolinila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 7 ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que o grupo -Y-R⁴ e o grupo -O-Y-R⁴ são:



em que R⁸, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de -O-Y-R⁹, -NR¹⁰-Y-R¹¹, um grupo C₆₋₁₄ arila e um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que os grupos C₆₋₁₄ arila e grupos heteroarila de 5 a 14 elementos são opcionalmente substituídos com 1 a 4 grupos -Y-R¹², e n, em cada ocorrência, é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 10, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 é selecionado de um
 5 halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, um grupo C_{1-10} alquila e um grupo C_{1-10} haloalquila.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 11, ou seu sal, hidrato ou éster
 10 farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 é um grupo C_{6-14} arila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$.

15 13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de D^1 , D^2 , e D^3 é selecionado de um grupo benzotienila, um grupo benzofurila, um grupo furila, um grupo
 20 piridila, um grupo pirimidinila, um grupo pirrolila, e um grupo tienila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos $-Y-R^8$, Y , em cada ocorrência, é independentemente um grupo C_{1-4} alquila ou uma ligação covalente, e R^8 , em cada ocorrência, é

independentemente selecionado de halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^9$, $-\text{NR}^{10}-\text{Y}-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-\text{Y}-\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2-$
 $\text{Y}-\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}-\text{Y}-\text{R}^{11}$ e um grupo cicloeteroalquila de 3
a 14 elementos opcionalmente substituído com um grupo
5 C_{1-4} alquila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações de 1 a 5, ou seu sal, hidrato ou éster
farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de
que R^2 é um grupo C_{8-14} arila bicíclica ou um grupo
10 heteroarila de 5 a 14 elementos, em que cada um dos
grupos C_{8-14} arila bicíclica e grupos heteroarila de 5 a
14 elementos é opcionalmente substituído com 1 a 4
grupos independentemente selecionados de $-\text{Y}-\text{R}^4$ e $-\text{O}-\text{Y}-$
 R^4 .

15 15. Composto, de acordo com a reivindicação
14, ou seu sal, hidrato ou éster farmaceuticamente
aceitável, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é
selecionado de um grupo piridila, um grupo pirimidila,
um grupo pirazinila, um grupo furila, um grupo tienila,
20 um grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo
benzofuranila, um grupo benzotienila, um grupo
indolila, um grupo benzodioxinila, um grupo
benzodioxolila, um grupo benzodioxanila, um grupo
dibenzofuranila, um grupo dibenzotienila, um grupo

benzoindolila, um grupo indanila, um grupo indenila, um grupo isotiazolila, um grupo piridazinila, um grupo pirazolila, um grupo tetraidronaftila, um grupo isoxazolila, um grupo quinolinila, um grupo naftila, um grupo imidazolila e um grupo pirrolila, em que cada grupo é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de $-(CH_2)_n-R^4$ e $-O-(CH_2)_n-R^4$, em que n, em cada ocorrência, é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4, e R^4 , em cada ocorrência, é independentemente $-NR^6-Y-R^7$ ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 elementos opcionalmente substituído com um grupo $-Y-R^8$.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dos seguintes compostos:

4-[(3-clorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-fluorofenil)amino]nicotinonitrila,

4-anilino-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotino-nitrila,

4-[(2,5-difluorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,

- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3,4-dimetoxifenil) amino]nicotinonitrila,
- 4-[(4-cloro-2-fluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-[(4-clorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetilfenil) amino]nicotinonitrila,
- 10 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxifenil) amino]nicotinonitrila,
- 4-[(3-cloro-4-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 15 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fenoxifenil) amino]nicotinonitrila,
- 4-[(2,5-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metóxi-2-metilfenil) amino]nicotinonitrila,
- 20 4-[(3,4-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-[(5-cloro-2-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,

- 4-([3-(benzilóxi)fenil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metilfenil)amino]nicotinonitrila,
- 5 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]nicotinonitrila,
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-fenoxifenil)amino]nicotinonitrila,
- 4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 10 4-([3-cloro-4-[(3-cianobenzil)óxi]fenil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,
- 4-([3-cloro-4-[(3-metilbenzil)óxi]fenil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,
- 15 4-[(3-cloro-4-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}fenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)acetamida,
- 20 N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)-N-metilacetamida,
- N-(3-{[3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]amino}fenil)metanossulfonamida,

- 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-metoxifenil) amino]nicotinonitrila,
- 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-fluorofenil) amino]nicotinonitrila,
- 5 ácido 4-({3-ciano-5-[4-(dimetilamino)fenil] piridin-4-il} amino)benzóico,
- 4-[(4-cianofenil) amino]-5-[4-(dimetilamino) fenil]nicotinonitrila,
- 4-[(3,4-difluorofenil) amino]-5-[4-(dimetilamino)fenil]nicotinonitrila,
- 10 4-[(3-bromofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrila,
- 4-{[3-(benzilóxi)-4-clorofenil] amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 15 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-[(2,4-dicloro-5-propoxifenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 20 4-[(5-butóxi-2,4-diclorofenil) amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-{[2,4-dicloro-5-(2-hidroxietóxi)fenil] amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,

- 4-{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila,
- 4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino}-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrila,
- 5-(3-aminofenil)-4-{[4-(benzilóxi)-3-clorofenil]amino}nicotinonitrila,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-5-(2-nitrofenil)nicotinonitrila,
- 10 5-(2-aminofenil)-4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]nicotinonitrila,
- 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-[4-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila,
- 15 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]nicotinonitrila,
- 5-[3-(2-cloroetóxi)fenil]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]nicotinonitrila,
- 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]nicotinonitrila,
- 20 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(3-nitrofenil) amino]nicotinonitrila,
- 5-(3-metoxifenil)-4-[(3-nitrofenil) amino]nicotinonitrila,

- 5-(3-metoxifenil)-4-[(3-metoxifenil)amino]
 nicotinonitrila,
- 4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(3-metoxifenil)
 nicotinonitrila,
- 5 ácido 4-[[3-ciano-5-(3-metoxifenil)piridin-4-il]amino}benzóico,
- 4-[(4-cianofenil)amino]-5-(3-metoxifenil)
 nicotinonitrila,
- 4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5-(3-metoxi-
 10 fenil)nicotinonitrila,
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3-hidroxifenil)
 amino]nicotinonitrila,
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[3-(2-hidroxietóxi)
 fenil]amino}nicotinonitrila,
- 15 4-[(3-[[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-óxi]-
 fenil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,
- 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil) amino]-5-(5-
 formil-1-benzotien-2-il)nicotinonitrila,
- 4-[(2-cloro-5-hidroxifenil)amino]-5-[5-
 20 (piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila,
- 4-[[2-cloro-5-(2-hidroxietóxi)fenil]amino]-5-
 [5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotino-
 nitrila,

4-[(4-amino-2,3-dimetilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila,

4-[(4-amino-3-metilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrila,

5 4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotino-nitrila,

4-[(2-cloro-5-metilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotino-
10 nitrila,

4-[(5-hidróxi-2-fenoxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotino-nitrila,

4-{[3-(aminometil)benzil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrila,

4-[(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotino-nitrila, e

4-[(4-metóxi-2-metilfenil)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotino-nitrila.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, ou seu sal, hidrato ou éster

farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que o composto está na forma de um enantiômero.

18. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

19. Método de tratamento ou inibição de uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase em um mamífero, o método **caracterizado** pelo fato de que compreende o fornecimento ao mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, ou seu sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que a proteína quinase é proteína quinase C.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, **caracterizado** pelo fato de que a condição ou transtorno patológico é uma doença inflamatória ou uma doença autoimune selecionada de asma, colite, esclerose múltipla, psoríase, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação articular.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, ou seu sal, hidrato ou éster

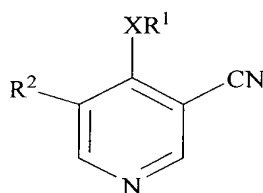
farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um medicamento.

23. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, ou seu sal, 5 hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento ou inibição de uma condição ou transtorno patológico mediado por uma proteína quinase em um mamífero.

RESUMO

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE TRATAMENTO OU INIBIÇÃO DE UMA CONDIÇÃO OU TRANSTORNO PATOLÓGICO MEDIADO POR UMA PROTEÍNA QUINASE EM UM MAMÍFERO; E USO DO COMPOSTO"

Os presentes ensinamentos apresentam compostos de fórmula I:



I

e seus sais, hidratos e ésteres farmaceuticamente aceitáveis, em que R¹, R² e X são conforme aqui definidos. Os presentes ensinamentos também apresentam métodos de preparação dos compostos de fórmula I e métodos de tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou compostos de fórmula I a um mamífero, inclusive um ser humano.