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

(21) BR 112021009430-0 A2

(22) Data do Depósito: 15/11/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 17/08/2021

(54) Título: INIBIDORES DE ERK E USOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437; C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P 35/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/10/2019 US 62/908,965; 16/11/2018 US 62/768,565.

(71) Depositante(es): CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY; 1200 PHARMA LLC; THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA.

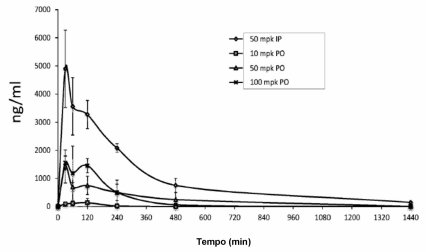
(72) Inventor(es): COREY M. REEVES; BRENDAN M. O'BOYLE; JUSTIN A. HILF; DYLAN CONKLIN; MARTINA S. MCDERMOTT; NEIL A. O'BRIEN; MICHAEL J. PALAZZOLO; DENNIS SLAMON; STEVEN J. WITTENBERGER; OLIVER C. LOSON; MICHAEL D. BARTBERGER; BRIAN M. STOLTZ.

(86) Pedido PCT: PCT US2019061750 de 15/11/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/102686 de 22/05/2020

(85) Data da Fase Nacional: 14/05/2021

(57) Resumo: INIBIDORES DE ERK E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos e composições que são inibidores de ERK1, ERK2 ou de ambos, e métodos de uso dos mesmos.



“INIBIDORES DE ERK E USOS DOS MESMOS”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. No. 62/768565, depositado em 16 de novembro de 2018, e do Pedido Provisório U.S. No. 62/908965, depositado em 1º de outubro de 2019, cada um dos quais é incorporado por referência neste documento em sua totalidade.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] As quinases reguladas por sinais extracelulares (ERKs) são moléculas de sinalização intracelular de proteína quinase amplamente expressas que medeiam os processos envolvidos no crescimento, progressão e metástase tumoral. A via ERK desempenha um papel central na regulação do crescimento de células de mamíferos, retransmitindo sinais extracelulares a partir de receptores de tirosina quinase de superfície celular ligados ao ligando, tal como a família ErbB, PDGF, FGF e receptor de tirosina quinase VEGF. A ativação da via ERK prossegue por meio de uma cascata de eventos de fosforilação que começa com a ativação de Ras. A ativação de Ras leva ao recrutamento e ativação de Raf, uma serina-treonina quinase. O Raf ativado então fosforila e ativa MEK1 / 2, que então fosforila e ativa ERK1 / 2. Quando ativado, ERK1 / 2 fosforila vários alvos à jusante envolvidos em uma infinidade de eventos celulares, incluindo alterações do citoesqueleto e ativação transcricional. A via ERK / MAPK é uma das mais importantes para a proliferação celular, e acredita-se que a desregulação da via ERK / MAPK seja oncogênica. Os genes Ras, que estão a montante de ERK1 / 2, são mutados em vários cânceres, incluindo tumor colorretal, melanoma, de mama e pancreático. A alta atividade de Ras é acompanhada por elevada atividade de ERK em muitos tumores humanos. Além disso, as mutações de BRAF, uma serina-treonina quinase da família Raf, estão associadas ao aumento da atividade de quinase. Mutações em BRAF foram identificadas em melanomas (60%), cânceres de tireoide (mais de 40%) e cânceres colorretais. Estas observações indicam

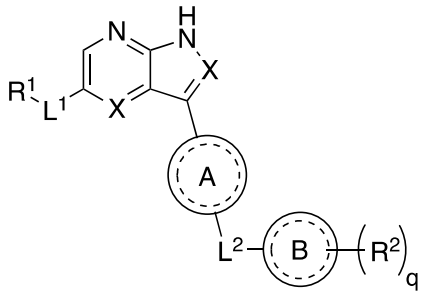
que a via de sinalização ERK1 / 2 é uma via atraente para terapias anticâncer em um amplo espectro de tumores humanos.

[003] Portanto, uma contribuição bem-vinda para a técnica seria pequenas moléculas (ou seja, compostos) que inibem a atividade de ERK (por exemplo, atividade de ERK1 ou atividade de ERK2, ou ambas) para o tratamento de um amplo espectro de cânceres, tal como, por exemplo, melanoma, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama e câncer de ovário.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto tendo

[005] (a) a estrutura da Fórmula I:



(Fórmula I)

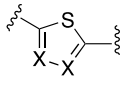
[006] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[007] em que:

[008] R^1 é hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, CN, OR^{1a}, SR^{1a}, $NR^{1a}R^{1b}$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, ou $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$;

[009] L^1 é uma ligação, C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, C(O), O, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$, cicloalquila ou heterociclila;

[010] 

é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de

halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[011] X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

[012] L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, C(O)heterociclila, heterociclil-C(O), $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$ ou heterociclila, em que qualquer uma da dita heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais de arila opcionalmente substituída, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou halogênio;

[013]  é arila ou heteroarila;

[014] R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[015] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

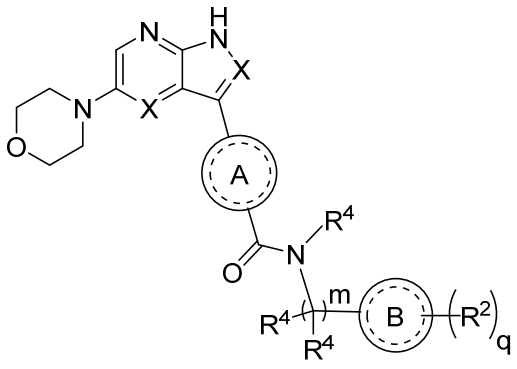
[016] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[017] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[018] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[019] q é 0, 1, 2 ou 3; ou

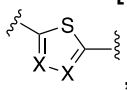
[020] (b) a estrutura de Fórmula II:



(Fórmula II)

[021] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[022] em que:

[023]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[024] X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

[025]  é arila ou heteroarila;

[026] R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[027] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[028] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

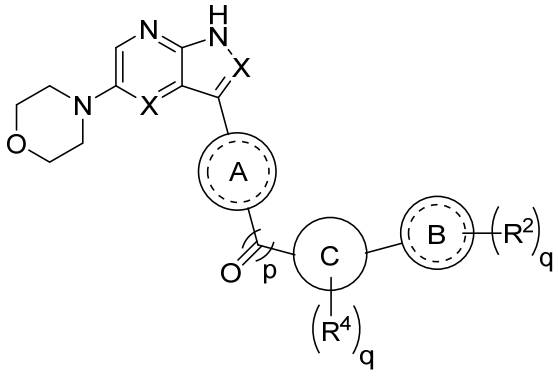
[029] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila

opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[030] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[031] q é 0, 1, 2 ou 3; ou

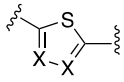
[032] (c) a estrutura de Fórmula III:



(Fórmula III)

[033] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[034] em que:

[035]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[036] X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

[037]  é arila ou heteroarila;

[038]  é heterociclila opcionalmente substituída;

[039] R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[040] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio,

C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

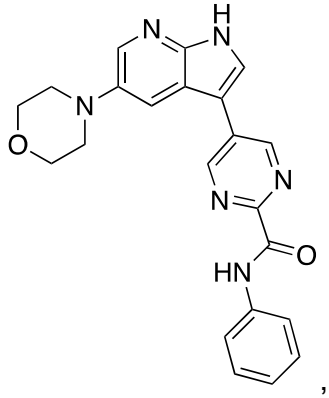
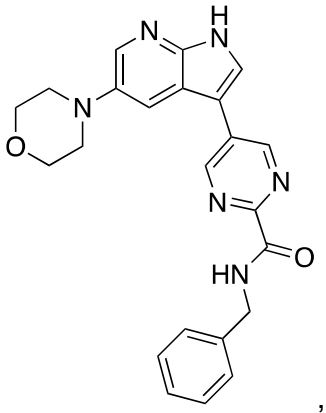
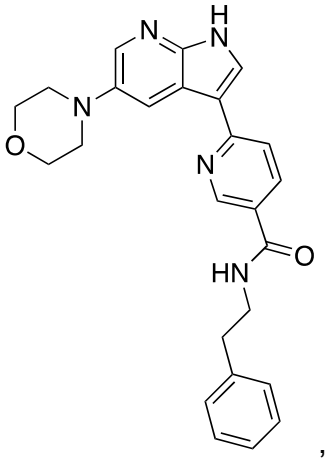
[041] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

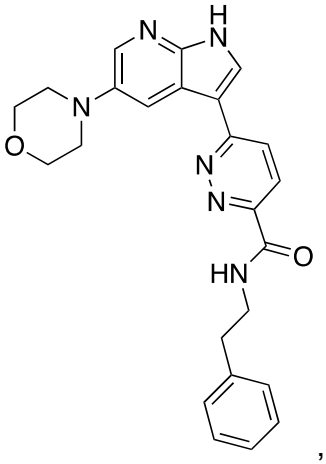
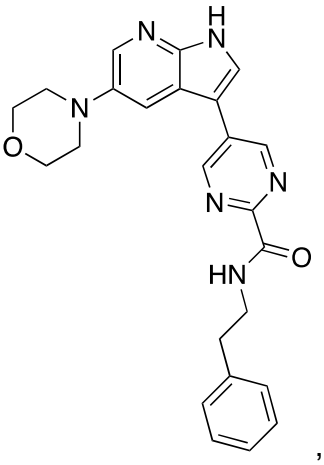
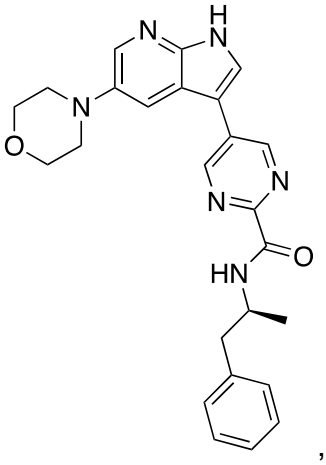
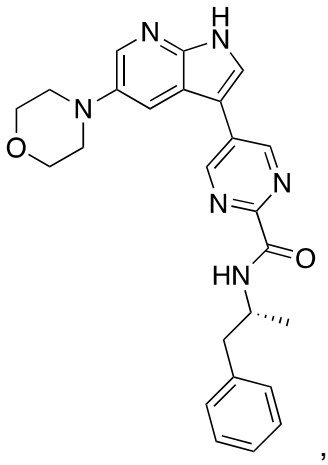
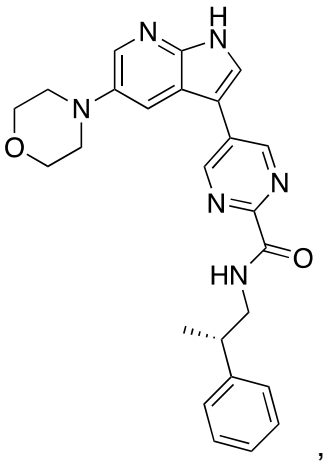
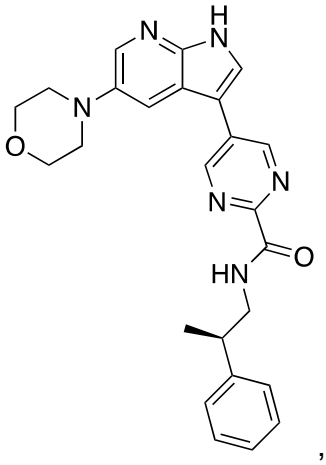
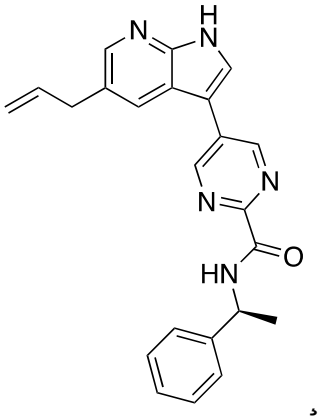
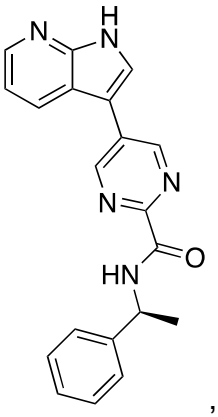
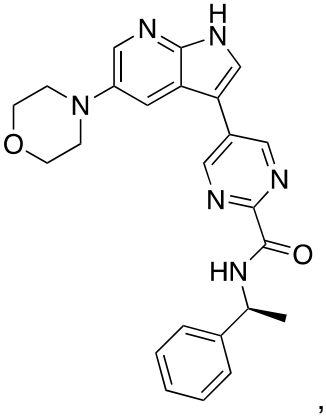
[042] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

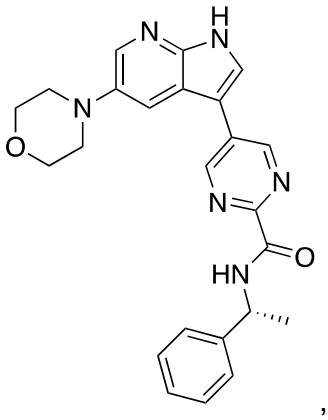
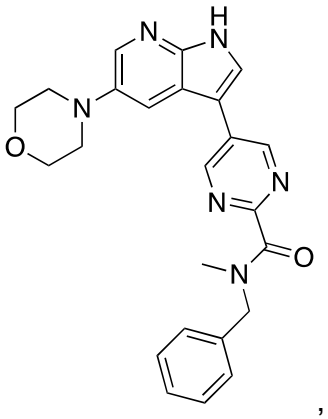
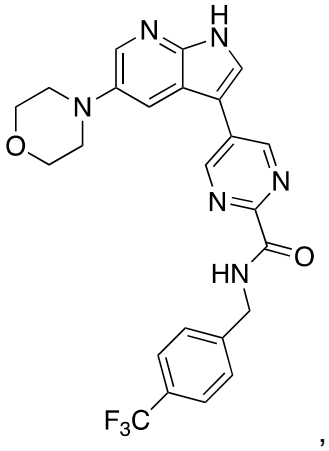
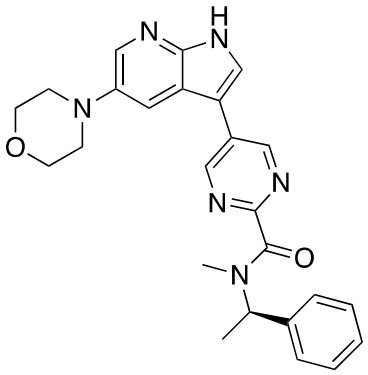
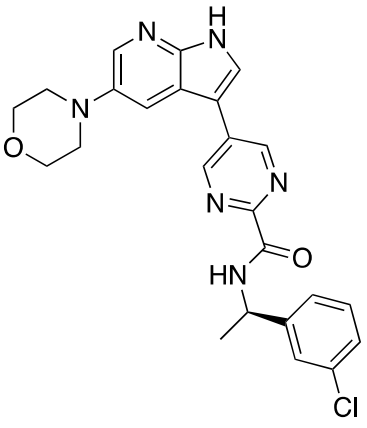
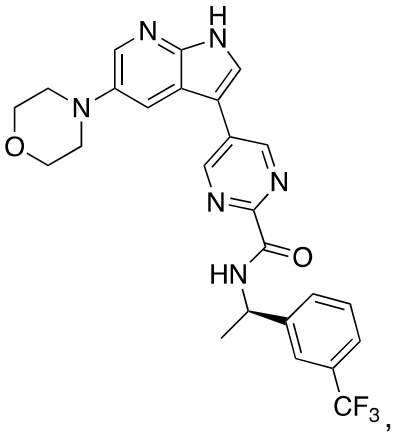
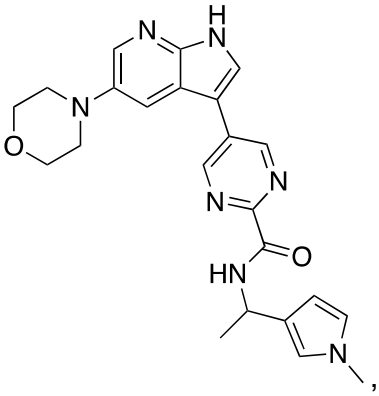
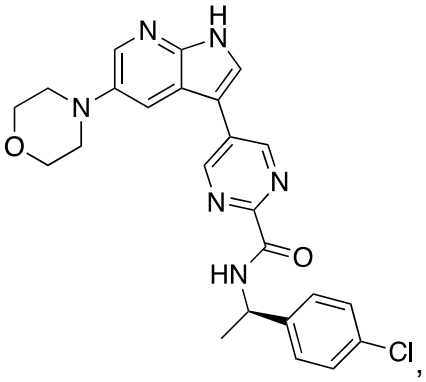
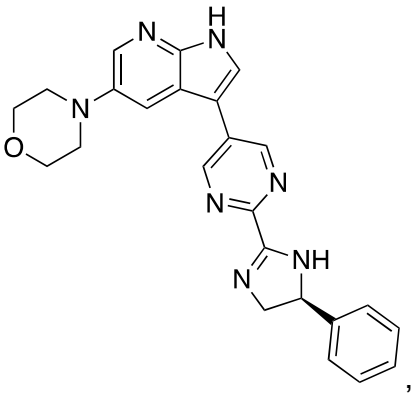
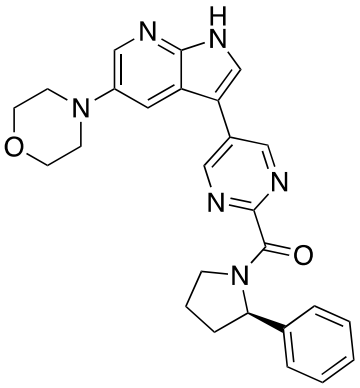
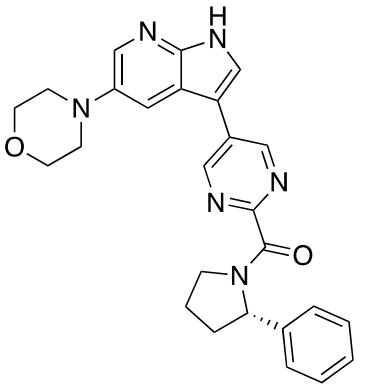
[043] p é 0 ou 1; e

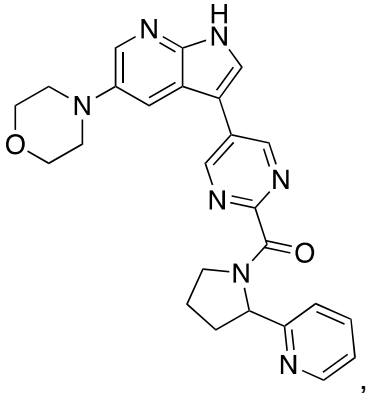
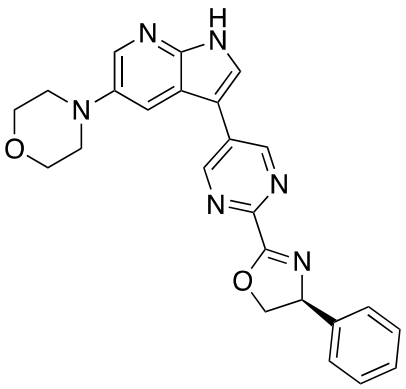
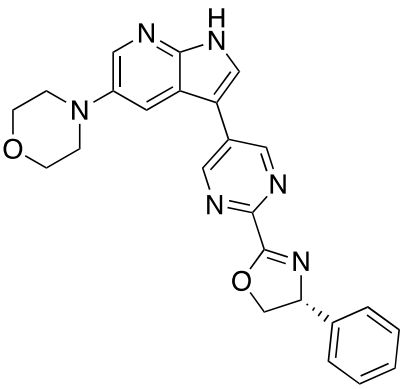
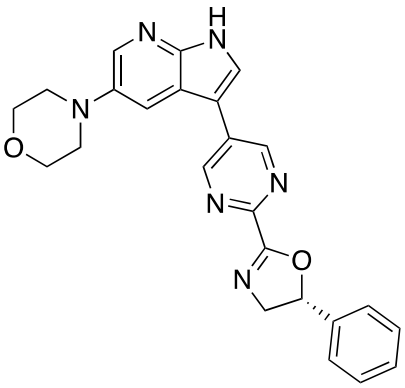
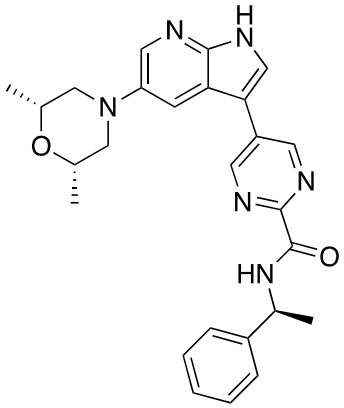
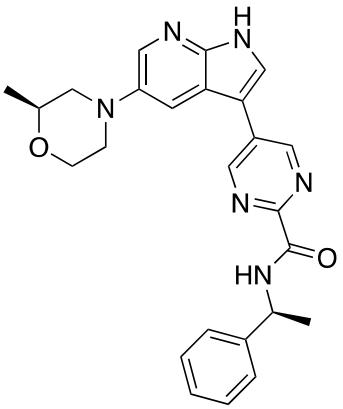
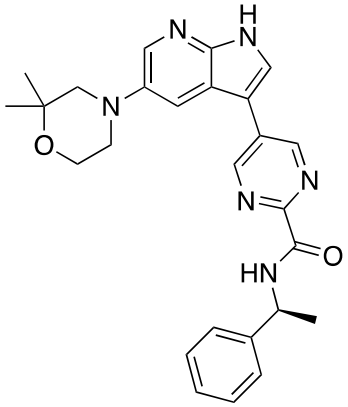
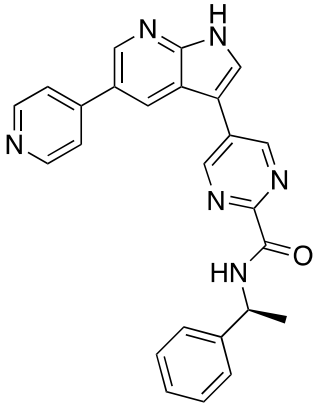
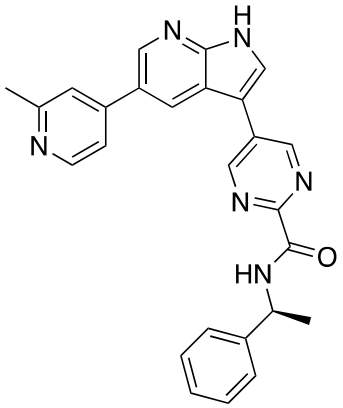
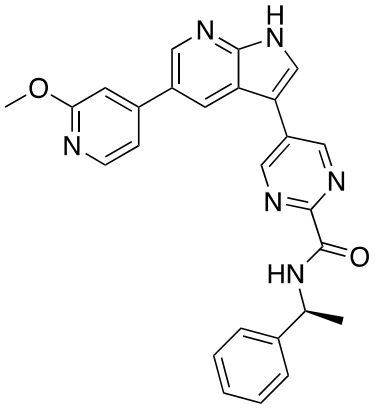
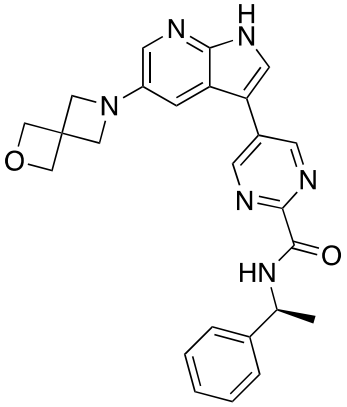
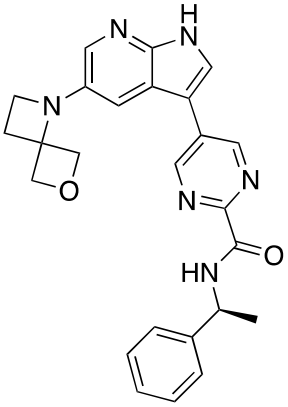
[044] q é, em cada caso, independentemente 0, 1, 2 ou 3.

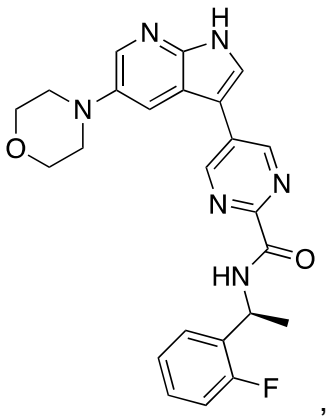
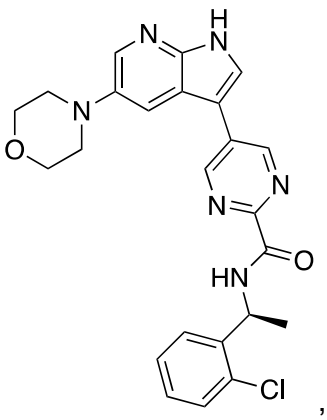
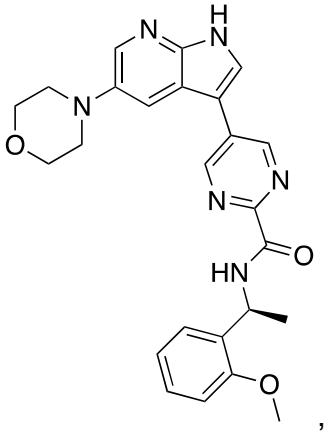
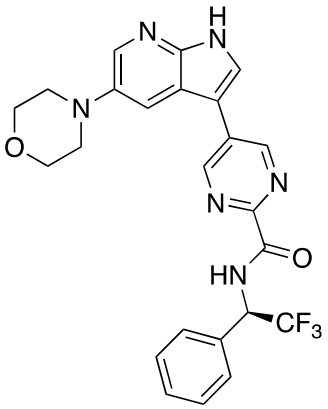
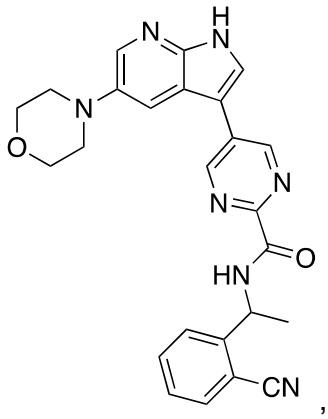
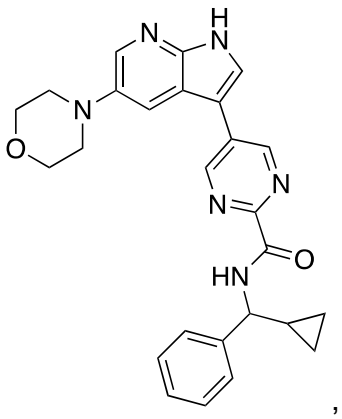
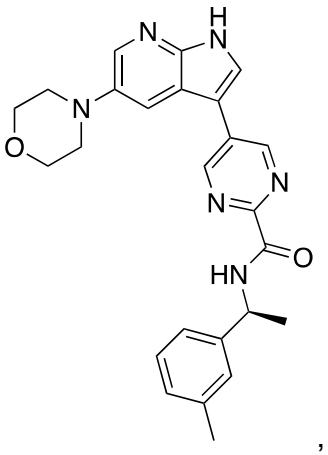
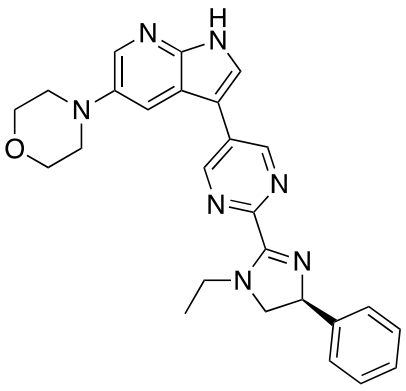
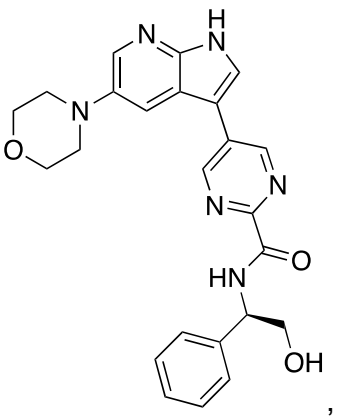
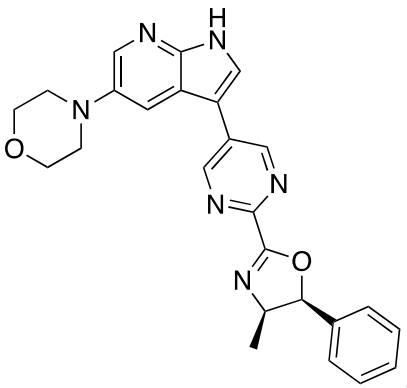
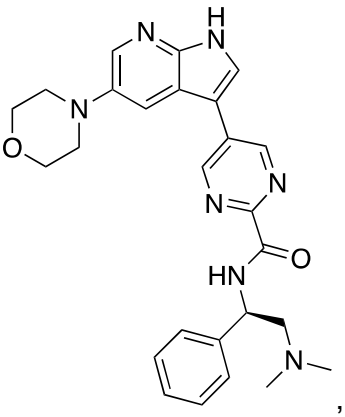
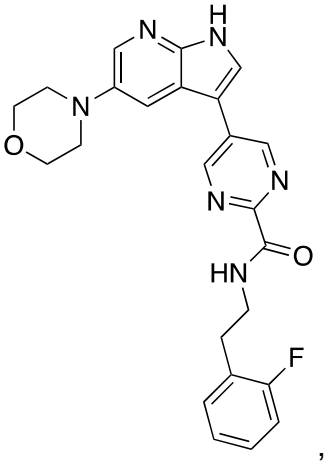
[045] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:

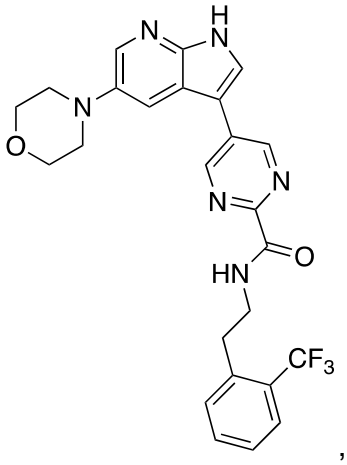
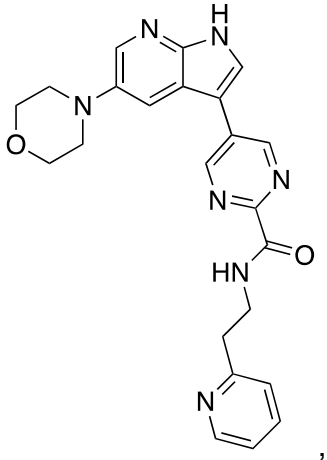
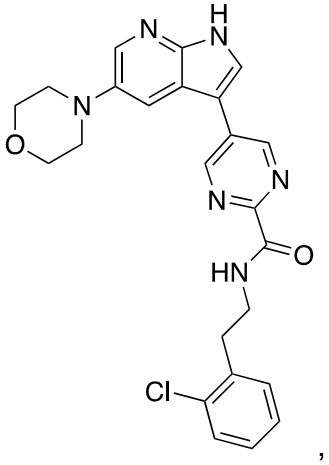
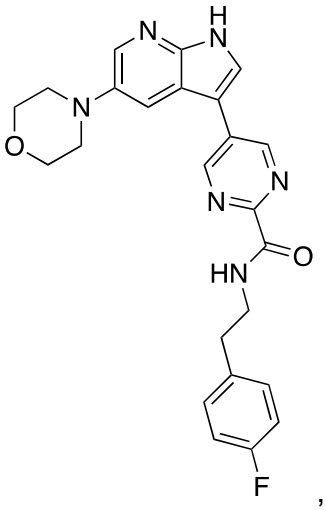
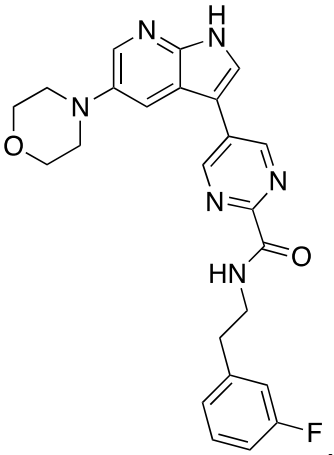
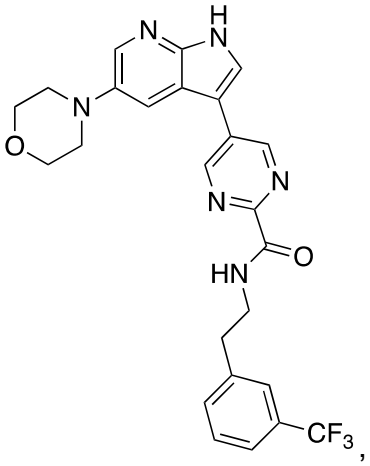
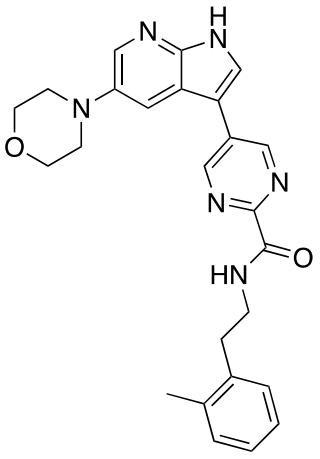
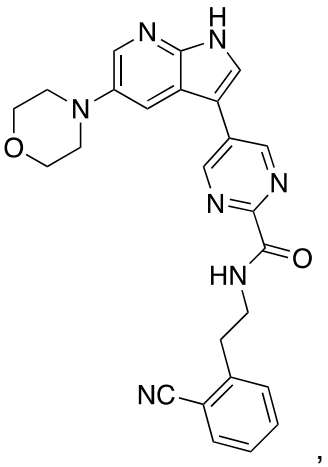
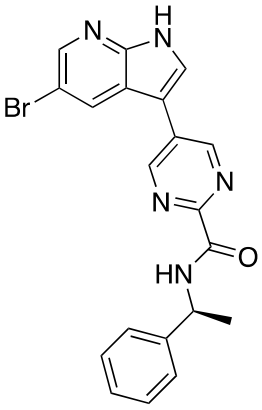

,

,

,

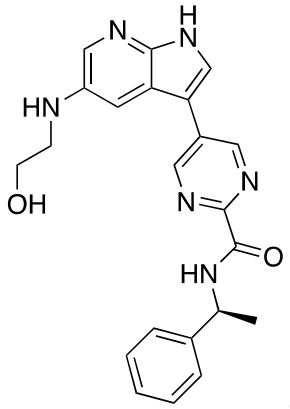

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

e



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[046] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende qualquer composto aqui descrito e um diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[047] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um método para tratar câncer em um sujeito em necessidade de tratamento, compreendendo administrar ao sujeito qualquer composto aqui descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[048] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um método para inibir ERK1 ou ERK2 em uma célula compreendendo colocar em contato a dita célula com qualquer composto aqui descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de modo que as enzimas ERK1 ou ERK2 sejam inibidas na dita célula.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[049] A Figura 1 mostra resultados de um estudo de farmacocinética (PK) em camundongo com o composto 6 doseado por via intraperitoneal (IP) a 50 mg / kg, ou doseado por gavagem oral (PO) a 10, 50 e 100 mg / kg.

[050] A Figura 2 mostra as concentrações em plasma sanguíneo tabeladas em ng / mL do composto 6 a partir do estudo de PK.

[051] A Figura 3 mostra os resultados de um estudo de farmacocinética (PK) em ratos com o composto 6 doseado por gavagem oral (PO) a 1, 5 e 10 mg / kg.

[052] A Figura 4 mostra a tabulação das alterações percentuais de peso por dia de camundongos tratados diariamente (QD) ou duas vezes ao dia (BID) com várias

concentrações do composto 6. O composto 6 foi administrado através de gavagem oral (PO). A dose QD máxima tolerada foi de 200 mg / kg e a dose BID máxima tolerada foi de 100 mg / kg.

[053] A Figura 5 mostra os resultados de um estudo de xenoenxerto de linhagem celular de melanoma M275 com o composto 6. Oito camundongos foram usados por grupo, e os camundongos foram doseados por gavagem oral (PO) diariamente (QD) ou duas vezes ao dia (BID) com várias concentrações do composto 6.

[054] A Figura 6 mostra a tabulação das alterações percentuais de peso por dia de camundongos no estudo de xenoenxerto da linhagem de células de melanoma M275.

[055] A Figura 7 mostra a alteração nos resultados do volume do tumor do estudo de xenoenxerto da linhagem celular de melanoma M275 no dia 21 da dosagem com o composto 6.

[056] A Figura 8 mostra os resultados de um estudo de xenoenxerto de linhagem celular de câncer pancreático PSN1 com o composto 6. Oito camundongos foram usados por grupo, e os camundongos foram doseados por gavagem oral (PO) diariamente (QD) ou duas vezes ao dia (BID) com várias concentrações do composto 6.

[057] A Figura 9 mostra a tabulação das alterações percentuais de peso por dia de camundongos no estudo de xenoenxerto da linhagem celular de câncer pancreático PSN1.

[058] A Figura 10 mostra a alteração nos resultados do volume do tumor do estudo de xenoenxerto da linhagem celular de câncer pancreático PSN1 no dia 14 de dosagem com o composto 6.

[059] A Figura 11 mostra os resultados de um estudo de xenoenxerto de linhagem celular H2135 NSCLC com o composto 6. Oito camundongos foram usados

por grupo, e os camundongos foram doseados por gavagem oral (PO) diariamente (QD) ou duas vezes ao dia (BID) com duas concentrações do composto 6.

[060] A Figura 12 mostra a tabulação das alterações percentuais de peso por dia de camundongos no estudo de xenoenxerto de linhagem celular H2135 NSCLC.

[061] A Figura 13 mostra a alteração nos resultados do volume do tumor do estudo de xenoenxerto de linhagem celular NSCLC H2135 no dia 14 de dosagem com o composto 6.

[062] A Figura 14 mostra a diminuição no nível de RSK fosforilado (pRSK) em células M275 após tratamento com o composto 6 por 4,5 horas (quatro réplicas) e 24 horas (duas réplicas).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[063] Definições

[064] A menos que definido de outra forma neste documento, os termos científicos e técnicos usados neste pedido devem ter os significados que são comumente compreendidos por aqueles versados na técnica. Geralmente, as nomenclaturas usadas em conjunto com técnicas de química, cultura de células e tecidos, biologia molecular, biologia celular e de câncer, neurobiologia, neuroquímica, virologia, imunologia, microbiologia, farmacologia, genética e proteína e química de ácido nucleico aqui descritas, são aquelas bem conhecidas e comumente usadas na técnica.

[065] Os métodos e técnicas da presente descrição são geralmente realizados, a menos que indicado de outra forma, de acordo com métodos convencionais bem conhecidos na técnica e conforme descrito em várias referências gerais e mais específicas que são citadas e discutidas ao longo desta especificação. Ver, por exemplo, “Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, Nova Iorque, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish e outros, “Molecular Cell Biology, 4ª ed.”, W. H. Freeman & Co., Nova Iorque

(2000); Griffiths e outros, “Introduction to Genetic Analysis, 7ª ed.”, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); e Gilbert e outros, “Developmental Biology, 6ª ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

[066] Os termos de química usados aqui, a menos que definidos de outra forma aqui, são usados de acordo com o uso convencional na técnica, conforme exemplificado por “The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, CA. (1985).

[067] Todos os itens acima, e quaisquer outras publicações, patentes e pedidos de patentes publicados citados neste pedido são especificamente incorporados aqui por referência. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo suas definições específicas, prevalecerá.

[068] Um “paciente”, “sujeito” ou “indivíduo” são usados indistintamente e referem-se a um humano ou animal não humano. Esses termos incluem mamíferos, tais como humanos, primatas, animais de criação (incluindo bovinos, suínos, etc.), animais de companhia (por exemplo, caninos, felinos, etc.) e roedores (por exemplo, camundongos e ratos).

[069] “Tratar” uma condição ou paciente refere-se a tomar medidas para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Conforme usado neste documento, e bem entendido na técnica, “tratamento” é uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Os resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir, mas não estão limitados a, alívio ou melhora de um ou mais sintomas ou condições, diminuição da extensão da doença, estado estabilizado (ou seja, sem agravamento) da doença, prevenção da propagação da doença, atraso ou desaceleração da progressão da doença, melhora ou paliação do estado da doença, e remissão (seja parcial ou total), seja detectável ou indetectável. “Tratamento” também pode significar prolongar a sobrevida em comparação com a sobrevida esperada se não receber tratamento.

[070] O termo “prevenção” é reconhecido na técnica, e quando usado em relação a uma condição, tal como uma recorrência local (por exemplo, dor), uma doença tal como câncer, um complexo de síndrome, tal como insuficiência cardíaca ou qualquer outra condição médica, é bem compreendido na técnica e inclui a administração de uma composição que reduz a frequência ou retarda o início dos sintomas de uma condição médica em um sujeito em relação a um sujeito que não recebe a composição. Assim, a prevenção de câncer inclui, por exemplo, reduzir o número de crescimentos cancerosos detectáveis em uma população de pacientes recebendo um tratamento profilático em relação a uma população de controle não tratada, e / ou retardar o aparecimento de crescimentos cancerosos detectáveis em uma população tratada versus uma população de controle não tratada, por exemplo, por uma quantidade estatisticamente e / ou clinicamente significativa.

[071] “Administrar” ou “administração de” uma substância, um composto ou um agente a um sujeito pode ser realizada usando um de uma variedade de métodos conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, um composto ou agente pode ser administrado por via intravenosa, arterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, ocular, sublingual, oral (por ingestão), intranasal (por inalação), intraespinhal, intracerebral e transdérmica (por absorção, por exemplo, através de um duto cutâneo). Um composto ou agente também pode ser introduzido apropriadamente por dispositivos poliméricos recarregáveis ou biodegradáveis ou outros dispositivos, por exemplo, emplastros e bombas ou formulações, que fornecem a liberação prolongada, lenta ou controlada do composto ou agente. A administração também pode ser realizada, por exemplo, uma vez, uma pluralidade de vezes e / ou durante um ou mais períodos prolongados.

[072] Os métodos adequados de administração de uma substância, composto ou agente a um sujeito também dependerão, por exemplo, da idade e / ou da condição física do sujeito e das propriedades químicas e biológicas do composto ou agente (por

exemplo, solubilidade, digestibilidade, biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade). Em algumas modalidades, um composto ou agente é administrado por via oral, por exemplo, a um sujeito por ingestão. Em algumas modalidades, o composto ou agente administrado por via oral está em uma formulação de liberação prolongada ou de liberação lenta, ou administrado usando um dispositivo para tal liberação lenta ou prolongada.

[073] Tal como aqui utilizado, a frase “administração conjunta” refere-se a qualquer forma de administração de dois ou mais agentes terapêuticos diferentes, de modo que o segundo agente seja administrado enquanto o agente terapêutico administrado previamente ainda é eficaz no corpo (por exemplo, os dois agentes são simultaneamente eficaz no paciente, que pode incluir efeitos sinérgicos dos dois agentes). Por exemplo, os diferentes compostos terapêuticos podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas, concomitantemente ou sequencialmente. Assim, um indivíduo que recebe esse tratamento pode se beneficiar de um efeito combinado de diferentes agentes terapêuticos.

[074] O termo “acila” é reconhecido na técnica e refere-se a um grupo representado pela fórmula geral hidrocarbilC(O)-, de preferência alquilC(O) -.

[075] O termo “acilamino” é reconhecido na técnica e refere-se a um grupo amino substituído com um grupo acila e pode ser representado, por exemplo, pela fórmula hidrocarbilC(O)NH-.

[076] O termo “acilóxi” é reconhecido na técnica e refere-se a um grupo representado pela fórmula geral hidrocarbilC(O)O-, preferencialmente alquilC(O)O-.

[077] O termo “alcóxi” refere-se a um grupo alquila, de preferência um grupo alquila inferior, tendo um oxigênio ligado ao mesmo. Grupos alcóxi representativos incluem metóxi, trifluorometóxi, etóxi, propóxi, ter-butóxi e similares.

[078] O termo “alcóxialquila” refere-se a um grupo alquila substituído com um

grupo alcóxi e pode ser representado pela fórmula geral alquil-O-alquila.

[079] O termo “alquenila”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alifático contendo pelo menos uma ligação dupla e é destinado a incluir tanto “alquenilas não substituídas” quanto “alquenilas substituídas”, o último dos quais se refere a porções alquenila tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos do grupo alquenila. Esses substituintes podem ocorrer em um ou mais carbonos que estão incluídos ou não incluídos em uma ou mais ligações duplas. Além disso, tais substituintes incluem todos aqueles considerados para grupos alquila, como discutido abaixo, exceto onde a estabilidade é proibitiva. Por exemplo, a substituição de grupos alquenila por um ou mais grupos alquila, carbociclila, arila, heterociclila ou heteroarila é considerada.

[080] Um grupo “alquila” ou “alcano” é um hidrocarboneto não aromático de cadeia linear ou ramificada que é completamente saturado. Tipicamente, um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, de preferência de 1 a cerca de 10, a menos que definido de outra forma. Exemplos de grupos alquila de cadeia linear e ramificada incluem, mas não estão limitados a metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, ter-butila, pentila, hexila, pentila e octila. Um grupo C_1-C_6 alquila de cadeia linear ou ramificada também é descrito como um grupo “alquila inferior”.

[081] Além disso, o termo “alquila” (ou “alquila inferior”), conforme usado ao longo da especificação, exemplos e reivindicações, é destinado a incluir tanto “alquilas não substituídas” quanto “alquilas substituídas”, o último dos quais se refere a porções alquila tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura do hidrocarboneto. Tais substituintes, se não especificado de outra forma, podem incluir, por exemplo, um halogênio (por exemplo, flúor), uma hidroxila, um oxo, uma carbonila (tal como uma carboxila, uma alcoxicarbonila, uma formila ou uma acila), uma tiocarbonila (tal como um tioéster, um tioacetato ou um tioformato), um

alcóxi, uma fosforila, um fosfato, um fosfonato, um fosfinato, um amino, um amido, uma amidina, uma imina, um ciano, um nitro, um azido, uma sulfidrila, um alquiltio, um sulfato, um sulfonato, uma sulfamoíla, um sulfonamido, uma sulfonila, uma heterociclila, uma aralquila ou uma porção aromática ou heteroaromática. Em modalidades preferenciais, os substituintes em alquilas substituídas são selecionados a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, halogênio, carbonila, ciano ou hidroxila. Em modalidades mais preferenciais, os substituintes em alquilas substituídas são selecionados a partir de flúor, carbonila, ciano ou hidroxila. Será entendido por aqueles versados na técnica que as porções substituídas na cadeia de hidrocarboneto podem ser substituídas, se apropriado. Por exemplo, os substituintes de uma alquila substituída podem incluir formas substituídas e não substituídas de amino, azido, imino, amido, fosforila (incluindo fosfonato e fosfinato), sulfonila (incluindo sulfato, sulfonamido, sulfamoía e sulfonato) e grupos silila, bem como éteres, alquiltios, carbonilas (incluindo cetonas, aldeídos, carboxilatos e ésteres), -CF_3, -CN e similares. As alquilas substituídas exemplificativas são descritas abaixo. As cicloalquilas podem ser ainda substituídas com alquilas, alquenilas, alcóxis, alquiltios, aminoalquilas, alquilas substituídas com carbonila, -CF_3, -CN e similares.

[082] Além disso, o termo “alquila”, conforme usado ao longo da especificação, exemplos e reivindicações é destinado a ser intercambiável, onde a valência requer, com o termo “alquileno” (isto é, um dirradical alquila ou uma porção alquila bivalente).

[083] O termo “C_x-C_y”, quando usado em conjunto com uma porção química, tal como acila, acilóxi, alquila, alquenila, alquinila ou alcóxi, é destinado a incluir grupos que contêm de x a y carbonos na cadeia. Por exemplo, o termo “C_x-C_y alquila” refere-se a grupos de hidrocarbonetos saturados substituídos ou não substituídos, incluindo grupos alquila de cadeia linear e grupos alquila de cadeia ramificada que contêm de x a y carbonos na cadeia, incluindo grupos haloalquila. Os grupos haloalquila

preferenciais incluem trifluorometila, difluorometila, 2,2,2-trifluoroetila e pentafluoroetila. C_0 alquila indica um hidrogênio onde o grupo está em uma posição terminal, uma ligação se interna. Os termos "C_2-C_y alquenila" e "C_2-C_y alquinila" referem-se a grupos alifáticos insaturados substituídos ou não substituídos análogos em comprimento e possível substituição às alquilas descritas acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente.

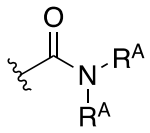
[084] O termo "alquilamino", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo amino substituído com pelo menos um grupo alquila.

[085] O termo "alquíltio", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo tiol substituído com um grupo alquila e pode ser representado pela fórmula geral alquilS-

.

[086] O termo "alquinila", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alifático contendo pelo menos uma ligação tripla e é destinado a incluir tanto "alquinilas não substituídas" quanto "alquinilas substituídas", o último dos quais se refere a porções alquinila tendo substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos do grupo alquinila. Esses substituintes podem ocorrer em um ou mais carbonos que estão incluídos ou não incluídos em uma ou mais ligações triplas. Além disso, tais substituintes incluem todos aqueles considerados para grupos alquila, como discutido acima, exceto onde a estabilidade é proibitiva. Por exemplo, a substituição de grupos alquinila por um ou mais grupos alquila, carbociclila, arila, heterociclila ou heteroarila é considerada.

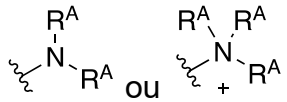
[087] O termo "amida", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo



[088] em que cada R^A representa independentemente um hidrogênio, grupo hidrocarbila, arila, heteroarila, acila ou alcóxi, ou dois R^A são tomados em conjunto com o átomo N ao qual estão ligados, completando um heterociclo tendo de 3 a 8

átomos na estrutura do anel.

[089] Os termos “amina” e “amino” são reconhecidos na técnica e referem-se a aminas substituídas e não substituídas e seus sais, por exemplo, uma porção que pode ser representada por



[090] em que cada R^A representa independentemente um hidrogênio ou um grupo hidrocarbila, ou dois R^A são tomados em conjunto com o átomo N ao qual estão ligados, completando um heterociclo tendo de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[091] O termo “aminoalquila”, conforme usado neste documento, refere-se a um grupo alquila substituído por um grupo amino.

[092] O termo “aralquila”, conforme usado neste documento, refere-se a um grupo alquila substituído por um grupo arila.

[093] O termo “arila”, conforme usado neste documento, inclui grupos aromáticos de anel único substituídos ou não substituídos em que cada átomo do anel é carbono. De preferência, o anel é um anel de 6 a 10 membros, mais preferencialmente um anel de 6 membros. O termo “arila” também inclui sistemas de anéis policíclicos tendo dois ou mais anéis cíclicos nos quais dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e / ou heterociclilas. Os grupos arila incluem benzeno, naftaleno, fenantreno, anilina e similares.

[094] O termo “carbociclo” refere-se a um anel saturado ou insaturado no qual cada átomo do anel é carbono. O termo carbociclo inclui carbociclos aromáticos e carbociclos não aromáticos. Os carbociclos não aromáticos incluem anéis cicloalquila e cicloalquenila. “Carbociclo” inclui anéis monocíclicos de 5 a 7 membros e anéis bicíclicos de 8 a 12 membros. Cada anel de um carbociclo bicíclico pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos. Carbociclo inclui

moléculas bicíclicas nas quais um, dois ou três ou mais átomos são compartilhados entre os dois anéis. O termo “carbociclo fundido” refere-se a um carbociclo bicíclico no qual cada um dos anéis compartilha dois átomos adjacentes com o outro anel. Cada anel de um carbociclo fundido pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos. Em uma modalidade exemplificativa, um anel aromático, por exemplo, fenila, pode ser fundido a um anel saturado ou insaturado, por exemplo, ciclohexano, ciclopentano ou ciclohexeno. Qualquer combinação de anéis bicíclicos saturados, insaturados e aromáticos, conforme a valência permite, está incluída na definição de carbocíclico. “Carbociclos” exemplificativos incluem ciclopentano, ciclohexano, biciclo [2.2.1] heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo [4.2.0] oct-3-eno, naftaleno e adamantano. Carbociclos fundidos exemplificativos incluem decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, biciclo [4.2.0] octano, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indeno e biciclo [4.1.0] hept-3-eno. “Carbociclos” podem ser substituídos em qualquer uma ou mais posições capazes de conter um átomo de hidrogênio.

[095] O termo “carbociclilalquila”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo carbociclo.

[096] O termo “carbonato” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo $-OCO_2-R^A$, em que R^A representa um grupo hidrocarbila.

[097] O termo “carbóxi”, conforme usado neste documento, refere-se a um grupo representado pela fórmula $-CO_2H$.

[098] Um grupo “cicloalquila” é um hidrocarboneto cíclico que é completamente saturado. “Cicloalquila” inclui anéis monocíclicos e bicíclicos. Tipicamente, um grupo cicloalquila monocíclico tem de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono, ou mais tipicamente de 3 a 6 átomos de carbono, a menos que definido de outra forma. O segundo anel de uma cicloalquila bicíclica pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos.

Cicloalquila inclui moléculas bicíclicas nas quais um, dois ou três ou mais átomos são compartilhados entre os dois anéis (por exemplo, compostos bicíclicos fundidos, compostos bicíclicos em ponte e compostos spirocíclicos).

[099] O termo “composto bicíclico fundido” refere-se a uma molécula bicíclica na qual dois anéis compartilham dois átomos adjacentes. Em outras palavras, os anéis compartilham uma ligação covalente, isto é, os chamados átomos de cabeça de ponte estão diretamente conectados (por exemplo, α-tujeno e decalina). Por exemplo, em uma cicloalquila fundida, cada um dos anéis compartilha dois átomos adjacentes com o outro anel, e o segundo anel de uma cicloalquila bicíclica fundida pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos.

[0100] Um grupo “cicloalquenila” é um hidrocarboneto cíclico contendo uma ou mais ligações duplas.

[0101] O termo “composto bicíclico em ponte” refere-se a uma molécula bicíclica na qual os dois anéis compartilham três ou mais átomos, separando os dois átomos da cabeça de ponte por uma ponte contendo pelo menos um átomo. Por exemplo, o norbornano, também conhecido como biciclo [2.2.1] heptano, pode ser pensado como um par de anéis ciclopentano, cada um compartilhando três de seus cinco átomos de carbono.

[0102] O termo “composto spirocíclico” ou “spirociclo” refere-se a uma molécula ou grupo bicíclico em que os dois anéis têm apenas um único átomo, o átomo spiro, em comum.

[0103] O termo “diazo”, conforme usado neste documento, refere-se a um grupo representado pela fórmula =N=N.

[0104] O termo “dissulfeto” é reconhecido na técnica e refere-se a um grupo -S-S-R^A, em que R^A representa um grupo hidrocarbila.

[0105] O termo “enol éster”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo -C(O)O-C(R^A)=C(R^A)$_2$ em que R^A representa um grupo hidrocarbila.

[0106] O termo “éster”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo -C(O)OR^A em que R^A representa um grupo hidrocarbila.

[0107] O termo “éter”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo hidrocarbila ligado por meio de um oxigênio a outro grupo hidrocarbila. Consequentemente, um substituinte éter de um grupo hidrocarbila pode ser hidrocarbil-O-. Os éteres podem ser simétricos ou assimétricos. Exemplos de éteres incluem, mas não estão limitados a heterociclo-O-heterociclo e aril-O-heterociclo. Os éteres incluem grupos “alcoxialquila”, que podem ser representados pela fórmula geral alquil-O-alquila.

[0108] Os termos “halo” e “halogênio”, conforme usados neste documento, significam halogênio e incluem cloro, flúor, bromo e iodo.

[0109] O termo “heteroalquila”, tal como aqui utilizado, refere-se a uma cadeia saturada ou insaturada de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo, por exemplo, em que não há dois heteroátomos adjacentes.

[0110] Os termos “heteroaralquila” e “hetaralquila”, conforme usados neste documento, referem-se a um grupo alquila substituído por um grupo hetarila.

[0111] Os termos “heteroarila” e “hetarila” incluem estruturas de anel único aromático substituídas ou não substituídas, de preferência anéis de 5 a 7 membros, mais preferencialmente anéis de 5 a 6 membros, cujas estruturas de anel incluem pelo menos um heteroátomo, de preferência um a quatro heteroátomos, mais preferencialmente um ou dois heteroátomos. Os termos “heteroarila” e “hetarila” também incluem sistemas de anéis policíclicos tendo dois ou mais anéis cíclicos nos quais dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é heteroaromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e / ou heterociclilas. Os grupos heteroarila incluem, por exemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina e similares.

[0112] O termo “heteroátomo”, conforme usado neste documento, significa um átomo de qualquer elemento diferente de carbono ou hidrogênio. Os heteroátomos preferenciais são nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[0113] Os termos “heterociclila”, “heterociclo” e “heterocíclico” referem-se a estruturas de anel não aromático substituídas ou não substituídas, de preferência anéis de 3 a 10 membros, de preferência anéis de 3 a 7 membros, mais preferencialmente anéis de 5 a 6 membros, em alguns casos, mais preferencialmente um anel de 5 membros, em outros casos, mais preferencialmente um anel de 6 membros, cujas estruturas de anel incluem pelo menos um heteroátomo, preferencialmente um a quatro heteroátomos, mais preferencialmente um ou dois heteroátomos. Os termos “heterociclila” e “heterocíclico” também incluem sistemas de anéis policíclicos com dois ou mais anéis cíclicos nos quais dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é heterocíclico, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e / ou heterociclilas. Os termos “heterociclila” e “heterocíclico” incluem ainda spirociclos nos quais um carbono é comum a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é heterocíclico, por exemplo, o outro anel cíclico pode ser cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila e / ou heterociclila. Os grupos heterociclila incluem, por exemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolino, lactonas, lactamas, oxazolinas, imidazolinas e similares.

[0114] O termo “heterociclilalquila”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterociclo.

[0115] O termo “hidrocarbila”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo que está ligado por meio de um átomo de carbono que não tem um substituinte =O ou =S e, tipicamente, tem pelo menos uma ligação carbono-hidrogênio e uma cadeia principal principalmente de carbono, mas pode incluir opcionalmente heteroátomos.

Assim, grupos como metila, etoxietila, 2-piridila e trifluorometila são considerados hidrocarbila para os fins deste pedido, mas substituintes tais como acetila (que tem um substituinte =O no carbono de ligação) e etóxi (que está ligado por oxigênio, não carbono) não são. Os grupos hidrocarbila incluem, mas não estão limitados a arila, heteroarila, carbociclo, heterociclila, alquila, alquenila, alquinila e combinações dos mesmos.

[0116] O termo “hidroxialquila”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo hidróxi.

[0117] O termo “inferior”, quando usado em conjunto com uma porção química, tal como acila, acilóxi, alquila, alquenila, alquinila ou alcóxi, é destinado a incluir grupos onde há dez ou menos átomos de não hidrogênio no substituinte, de preferência seis ou menos, mais preferencialmente três ou menos. Uma “alquila inferior”, por exemplo, refere-se a um grupo alquila que contém dez ou menos átomos de carbono, de preferência seis ou menos, mais preferencialmente três ou menos. Em certas modalidades, os substituintes acila, acilóxi, alquila, alquenila, alquinila ou alcóxi aqui definidos são, respectivamente, acila inferior, acilóxi inferior, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior ou alcóxi inferior, quer apareçam sozinhos ou em combinação com outros substituintes, tal como nas citações hidroxialquila e aralquila (caso em que, por exemplo, os átomos dentro do grupo arila não são contados ao contar os átomos de carbono no substituinte alquila).

[0118] O termo “ortoéster”, tal como aqui utilizado, é reconhecido pela técnica e refere-se a um grupo $–C(OR^A)_3$, em que cada R^A representa independentemente hidrogênio ou uma hidrocarbila, tal como alquila, ou qualquer ocorrência de R^A em conjunto com outro e o átomo(s) interveniente(s) completam um heterociclo tendo de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[0119] O termo “fosfoéster”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo - $P(O_2)OH$.

[0120] O termo “fosfodiéster”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo -$P(O_2)OR^A$ em que R^A representa um grupo hidrocarbila.

[0121] Os termos “policiclila”, “policiclo” e “policíclico” referem-se a dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e / ou heterociclilas) em que dois ou mais átomos são comuns a dois anéis adjacentes, por exemplo, os anéis são “anéis fundidos”. Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído ou não substituído. Em certas modalidades, cada anel do policiclo contém de 3 a 10 átomos no anel, de preferência de 5 a 7.

[0122] O termo “seleneto”, tal como aqui utilizado, é equivalente a um éter, em que o oxigênio é substituído por um selênio.

[0123] O termo “selenóxido” é reconhecido na técnica e refere-se ao grupo $Se(O)-R^A$, em que R^A representa uma hidrocarbila.

[0124] O termo “siloxano” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo com uma ligação Si-O-Si, tal como o grupo $–Si(R^A)_2-O-Si-(R^A)_3$, em que cada R^A representa independentemente hidrogênio ou hidrocarbila, tal como alquila, ou ambos R^A tomados em conjunto com o(s) átomo(s) interveniente(s) completam um heterociclo tendo de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

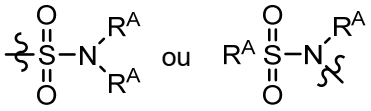
[0125] O termo “silila” refere-se a uma porção de silício com três porções de hidrocarbila a ela ligadas.

[0126] O termo “substituído” refere-se a porções com substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura. Será entendido que “substituição” ou “substituído com” inclui a condição implícita de que tal substituição está de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte, e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, que não passam espontaneamente por transformações, tal como por rearranjo, ciclização, eliminação, etc. Conforme usado neste documento, o termo “substituído” é considerado como incluindo todos os substituintes permitidos de compostos orgânicos. Em um aspecto

amplo, os substituintes permitidos incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Os substituintes permitidos podem ser um ou mais e iguais ou diferentes para compostos orgânicos apropriados. Para os fins desta invenção, os heteroátomos, tal como nitrogênio, podem ter substituintes de hidrogênio e / ou quaisquer substituintes permitidos de compostos orgânicos aqui descritos que satisfazem as valências dos heteroátomos. Os substituintes podem incluir quaisquer substituintes aqui descritos, por exemplo, um halogênio, uma hidroxila, um oxo, uma carbonila (tal como um carboxila, uma alcoxicarbonila, uma formila ou uma acila), uma tiocarbonila (tal como um tioéster, um tioacetato, ou um tioformato), um alcóxi, uma fosforila, um fosfato, um fosfonato, um fosfinato, um amino, um amido, uma amidina, uma imina, uma oxima, um ciano, um nitro, um azido, uma sulfidrila, um alquiltio, um sulfato, um sulfonato, uma sulfamoíla, um sulfonamido, uma sulfonila, uma heterociclila, uma aralquila ou uma porção aromática ou heteroaromática. Em modalidades preferenciais, os substituintes em alquilas substituídas são selecionados a partir de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, halogênio, carbonila, ciano ou hidroxila. Em modalidades mais preferenciais, os substituintes em alquilas substituídas são selecionados a partir de flúor, carbonila, ciano ou hidroxila. Será entendido por aqueles versados na técnica que os substituintes podem, eles próprios, ser substituídos, se apropriado. A menos que especificamente declarado como “não substituído”, as referências a porções químicas aqui são entendidas como incluindo variantes substituídas. Por exemplo, a referência a um grupo ou porção “arila” inclui implicitamente variantes substituídas e não substituídas.

[0127] O termo “sulfato” é reconhecido na técnica e refere-se ao grupo OSO_3H, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0128] O termo “sulfonamida” é reconhecido na técnica e refere-se ao grupo representado pelas fórmulas gerais



[0129] em que cada R^A representa independentemente hidrogênio ou hidrocarbila, tal como alquila, ou ambos os R^A tomados em conjunto com o(s) átomo(s) interveniente(s) completam um heterociclo tendo de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[0130] O termo “sulfóxido” é reconhecido na técnica e refere-se ao grupo $S(O)$-R^A, em que R^A representa uma hidrocarbila.

[0131] O termo “sulfonato” é reconhecido na técnica e refere-se ao grupo SO_3H, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

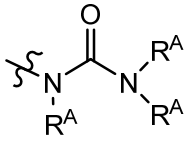
[0132] O termo “sulfona” é reconhecido na técnica e refere-se ao grupo $S(O)_2$-R^A, em que R^A representa uma hidrocarbila.

[0133] O termo “tioalquila”, conforme usado neste documento, refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo tiol.

[0134] O termo “tioéster”, tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo -$C(O)SR^A$ ou $SC(O)R^A$ em que R^A representa uma hidrocarbila.

[0135] O termo “tioéter”, conforme usado neste documento, é equivalente a um éter, em que o oxigênio é substituído com um enxofre.

[0136] O termo “ureia” é reconhecido na técnica e pode ser representado pela fórmula geral



[0137] em que cada R^A representa independentemente hidrogênio ou uma hidrocarbila, tal como alquila, ou qualquer ocorrência de R^A em conjunto com outro e o(s) átomo(s) interveniente(s) completam um heterociclo tendo de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[0138] “Grupo de proteção” refere-se a um grupo de átomos que, quando ligados a um grupo funcional reativo em uma molécula, mascara, reduz ou impede a

reatividade do grupo funcional. Tipicamente, um grupo de proteção pode ser removido seletivamente conforme desejado durante o curso de uma síntese. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3ª Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY e Harrison e outros, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1 a 8, 1971 a 1996, John Wiley & Sons, NY. Os grupos de proteção de nitrogênio representativos incluem, mas não estão limitados a formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila (“CBZ”), ter-butoxicarbonila (“Boc”), trimetilsilila (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanossulfonila (“TES”), grupos tritila e tritila substituída, aliloxicarbonila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila (“FMOC”), nitro-veratriloxicarbonila (“NVOC”) e similares. Os grupos de proteção hidroxila representativos incluem, mas não estão limitados àqueles em que o grupo hidroxila é acilado (esterificado) ou alquilado, tal como benzil e tritil éteres, bem como alquil éteres, tetra-hidropiranil éteres, trialquilsilil éteres (por exemplo, grupos TMS ou TIPS), glicol éteres, tais como derivados de etileno glicol e propileno glicol e alil éteres.

[0139] O termo “modular”, tal como aqui utilizado, inclui a inibição ou supressão de uma função ou atividade (tal como a proliferação celular), bem como o aumento de uma função ou atividade.

[0140] A frase “farmaceuticamente aceitável” é reconhecida na técnica. Em certas modalidades, o termo inclui composições, excipientes, adjuvantes, polímeros e outros materiais e / ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação proporcional a uma relação risco / benefício razoável.

[0141] “Sal farmaceuticamente aceitável” ou “sal” é usado neste documento para se referir a um sal de adição ácido ou um sal de adição básico que é adequado ou compatível com o tratamento de pacientes.

[0142] O termo “sal de adição ácido farmaceuticamente aceitável”, tal como

aqui utilizado, significa qualquer sal orgânico ou inorgânico não tóxico de quaisquer compostos de base aqui descritos. Os ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, bem como os sais metálicos, tais como monohidrogenortofosfato de sódio e hidrogenossulfato de potássio. Os ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem ácidos mono-, di- e tricarboxílicos, tais como ácidos glicólico, lático, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, benzoico, fenilacético, cinâmico e salicílico, bem como ácidos sulfônicos, tais como ácidos p-toluenossulfônico e metanossulfônico. Podem ser formados os sais mono ou di-ácidos, e tais sais podem existir na forma hidratada, solvatada ou substancialmente anidra. Em geral, os sais de adição ácidos dos compostos descritos neste documento são mais solúveis em água e em vários solventes orgânicos hidrofílicos, e geralmente demonstram pontos de fusão mais elevados em comparação com suas formas de base livre. A seleção do sal apropriado será do conhecimento de um versado na técnica. Outros sais não farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, oxalatos, podem ser usados, por exemplo, no isolamento de compostos da invenção para uso em laboratório, ou para conversão subsequente em um sal de adição ácido farmaceuticamente aceitável.

[0143] O termo “sal de adição básico farmaceuticamente aceitável”, tal como aqui utilizado, significa qualquer sal de adição de base orgânica ou inorgânica não tóxico de quaisquer compostos ácidos da invenção ou qualquer um de seus intermediários. Bases inorgânicas ilustrativas que formam sais adequados incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio ou hidróxido de bário. As bases orgânicas ilustrativas que formam sais adequados incluem aminas orgânicas alifáticas, alicíclicas ou aromáticas, tais como metilamina, trimetilamina e picolina ou amoníaco. A seleção do sal apropriado será do conhecimento de um versado na técnica.

[0144] Muitos dos compostos úteis nos métodos e composições desta

descrição têm pelo menos um centro estereogênico em sua estrutura. Este centro estereogênico pode estar presente em uma configuração R ou S, a dita notação R e S é usada em correspondência com as regras descritas em Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11 a 30. A descrição considera todas as formas estereoisoméricas, tais como formas enantioméricas e diastereoisoméricas dos compostos, sais, pró-fármacos ou misturas dos mesmos (incluindo todas as misturas possíveis de estereoisômeros). Ver, por exemplo, WO 01/062726.

[0145] Além disso, certos compostos que contêm grupos alquenila podem existir como isômeros Z (zusammen) ou E (entgegen). Em cada caso, a descrição inclui misturas e isômeros individuais separados.

[0146] Alguns dos compostos também podem existir em formas tautoméricas. Tais formas, embora não explicitamente indicadas nas fórmulas aqui descritas, destinam-se a ser incluídas no escopo da presente descrição.

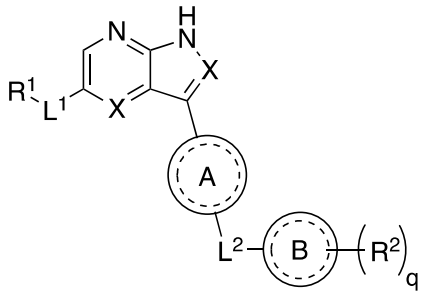
[0147] “Pró-fármaco” ou “pró-fármaco farmaceuticamente aceitável” refere-se a um composto que é metabolizado, por exemplo, hidrolisado ou oxidado, no hospedeiro após a administração para formar o composto da presente descrição (por exemplo, compostos da invenção). Exemplos típicos de pró-fármacos incluem compostos que têm grupos (de proteção) biologicamente lábeis ou cliváveis em uma porção funcional do composto ativo. Os pró-fármacos incluem compostos que podem ser oxidados, reduzidos, aminados, desaminados, hidroxilados, desidroxilados, hidrolisados, desidrolisados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados ou desfosforilados para produzir o composto ativo. Exemplos de pró-fármacos usando éster ou fosforamidato como grupos (de proteção) biologicamente lábeis ou cliváveis são descritos nas Patentes U.S. 6.875.751, 7.585.851 e 7.964.580, cujas descrições são aqui incorporadas por referência. Os pró-fármacos desta descrição são metabolizados para produzir um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A presente descrição inclui dentro de seu

escopo, pró-fármacos dos compostos aqui descritos. Os procedimentos convencionais para a seleção e a preparação de pró-fármacos adequados são descritos, por exemplo, em “Design of Prodrugs” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0148] A frase “carreador farmaceuticamente aceitável”, tal como aqui utilizado, significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um filtro líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante útil para formular um fármaco para uso medicinal ou terapêutico.

[0149] Compostos Exemplificativos

[0150] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto tendo a estrutura da Fórmula I:



(Fórmula I)

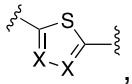
[0151] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0152] em que:

[0153] R^1 é hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, CN, OR^{1a}, SR^{1a}, $NR^{1a}R^{1b}$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, ou $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$;

[0154] L^1 é uma ligação ou é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, C(O), O, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$, cicloalquila ou heterociclila;

[0155] 

é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0156] X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

[0157] L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, C(O)heterociclila, heterociclil-C(O), $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$ ou heterociclila, em que qualquer uma da dita heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais de arila opcionalmente substituída, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou halogênio;

[0158] 

é arila ou heteroarila;

[0159] R^2 se presente, em cada caso, é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0160] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0161] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[0162] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0163] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[0164] q é 0, 1, 2 ou 3.

[0165] Em algumas modalidades, quando q é 1, 2 ou 3, R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN,

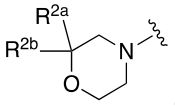
$NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3.

[0166] Em algumas modalidades, L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, por exemplo, C_{1-5} alquila substituída, tal como C_{1-5} alquila substituída com hidroxi ou C_{1-5} alquila substituída com metóxi. Em outras modalidades, L^2 é heterociclila opcionalmente substituída, por exemplo, heterociclila não substituída, tal como oxazolinila ou imidazolinila não substituída, ou heterociclila substituída tal como heterociclila substituída com arila. Em certas modalidades, L^2 é oxazolinila.

[0167] Em outras modalidades, L^2 é $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$. Em ainda outras modalidades, L^2 é $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$. Em certos aspectos, m é 1 ou 2. Às vezes, quando L^2 é $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$ ou $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, cada ocorrência de R^4 é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila; e m é 0, 1 ou 2.

[0168] Em certas modalidades, L^2 é C(O)heterociclila. Em outras modalidades, L^2 é heterociclil-C(O).

[0169] Em certas modalidades, L^1 é uma ligação, C_{1-4} alquila, O, C(O), cicloalquila ou heterociclila. Em outras modalidades, L^1 é C_{1-4} alquila. Em ainda outras modalidades, L^1 é uma ligação.

[0170] Em certas modalidades, R^1 é , onde:

[0171] R^{2a} é selecionado a partir de hidrogênio e alquila inferior;

[0172] R^{2b} é selecionado a partir de hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída e $(CHR^{2aa})_iNR^{2bb}R^{2cc}$;

[0173] R^{2aa} é selecionado a partir de hidrogênio e C_{1-2} alquila opcionalmente substituída;

[0174] R^{2bb} é selecionado a partir de hidrogênio e C_{1-3} alquila opcionalmente substituída;

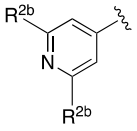
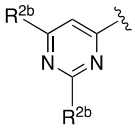
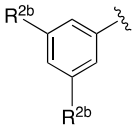
[0175] R^{2cc} é selecionado a partir de hidrogênio e C_{1-3} alquila opcionalmente substituída; ou

[0176] R^{2a} e R^{2b}, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão

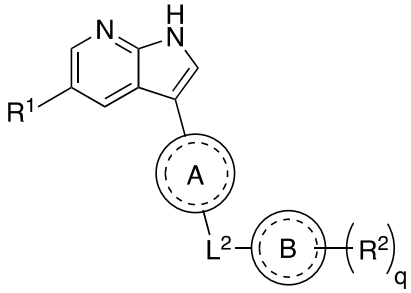
conectados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída tendo 4 a 6 membros; ou

[0177] R^{2bb} e R^{2cc}, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão conectados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída tendo 4 a 6 membros; e

[0178] i é selecionado a partir de 1, 2 ou 3.

[0179] Em certas modalidades, R^1 é selecionado a partir de ,  e , em que R^{2b} é como definido acima.

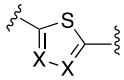
[0180] Em certas modalidades, o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ia':


(Fórmula Ia')

[0181] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0182] em que:

[0183] R^1 é heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

[0184]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0185] L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, C(O)heterociclila, heterociclil-C(O), $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$,

$N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$ ou heterociclila, em que qualquer uma da dita heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais de arila opcionalmente substituída, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou halogênio;

[0186]  é arila ou heteroarila;

[0187] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0188] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0189] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

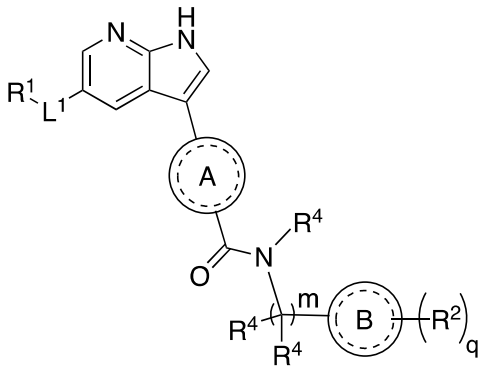
[0190] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0191] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[0192] q é 0, 1, 2 ou 3.

[0193] Em algumas modalidades, R^1 é heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada um é opcionalmente substituído com um ou mais de C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, halogênio, alcóxi, alcoxialquila, hidróxi, amino ou ciano.

[0194] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ib':



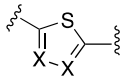
(Fórmula Ib')

[0195] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0196] em que:

[0197] R^1 é hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, CN, OR^{1a}, SR^{1a}, $NR^{1a}R^{1b}$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, ou $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$;

[0198] L^1 é uma ligação ou é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, C(O), O, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$, cicloalquila ou heterociclila;

[0199]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0200]  é arila ou heteroarila;

[0201] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0202] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila

opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

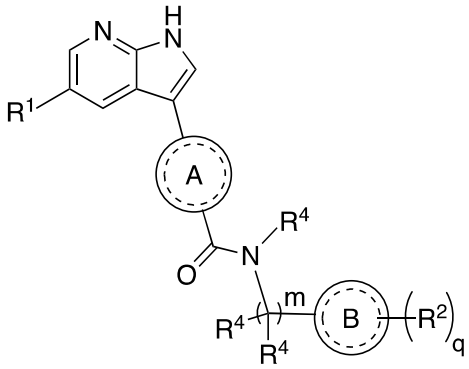
[0203] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[0204] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0205] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[0206] q é 0, 1, 2 ou 3.

[0207] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ic':



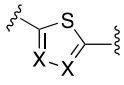
(Fórmula Ic')

[0208] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0209] em que:

[0210] R^1 é heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

[0211] 

é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0212]  é arila ou heteroarila;

[0213] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0214] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0215] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

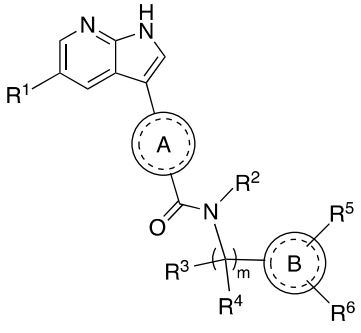
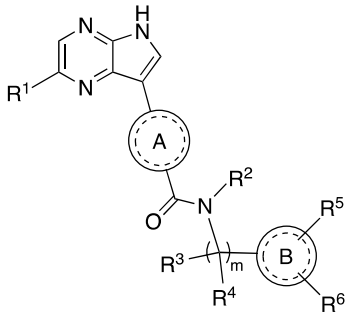
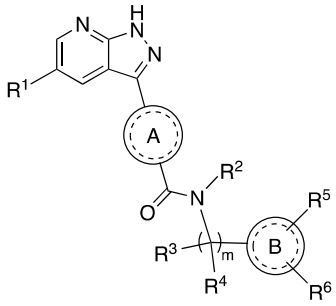
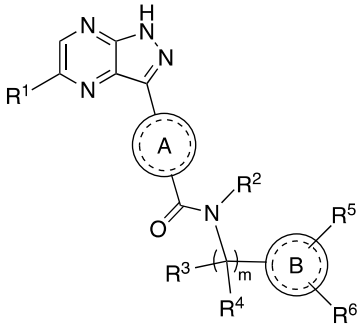
[0216] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0217] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[0218] q é 0, 1, 2 ou 3.

[0219] Em algumas modalidades, R^1 é heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada um é opcionalmente substituído com um ou mais de C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, halogênio, alcóxi, alcoxialquila, hidróxi, amino ou ciano.

[0220] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto com a estrutura da Fórmula Ia, Ib, Ic ou Id:


(Fórmula Ia), 
(Fórmula Ib), 
(Fórmula Ic), ou 
(Formula Id)

[0221] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0222] em que:

[0223]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, tiofenila ou tiazolila;

[0224]  é fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tiofenila ou tiazolila;

[0225] m é 1 ou 2;

[0226] R^1 é tetrahidropiranila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tiofenila, alquinila, CN, amida, amino, acila ou aciloxi;

[0227] R^2 é hidrogênio, C_1-C_2 alquila, C_3-C_4 alquila, ciclopropila ou C_4-C_6 cicloalquila;

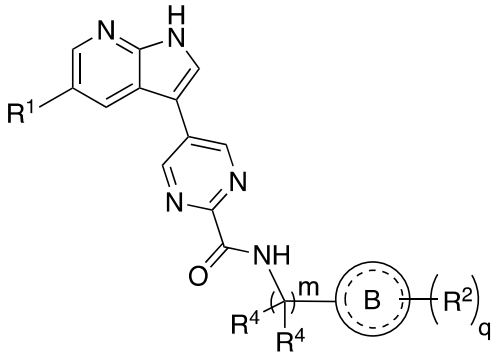
[0228] R^3 é hidrogênio, C_1-C_3 alquila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolila, C_3-C_6 cicloalquila, piperidinila, morfolinila, tetrahidropiranila ou alquinila;

[0229] R^4 é hidrogênio ou metila; e

[0230] R^5 e R^6 são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_2

alquila ou NH_2.

[0231] Em certas modalidades, o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ie:



(Fórmula Ie)

[0232] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0233] em que:

[0234] R^1 é C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

[0235]  é arila;

[0236] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, CN, halogênio ou CF_3;

[0237] R^4, em cada caso, é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{1-4} hidroxialquila ou cicloalquila;

[0238] m é 1 ou 2;

[0239] q é 0, 1 ou 2; e

[0240] em que o composto tem um ERK1 K_d de cerca de 10 nM ou inferior e um ERK2 K_d de cerca de 10 nM ou inferior.

[0241] Em outras modalidades, o composto de Fórmula (Ie) tem um IC_{50} médio de cerca de 250 nM ou inferior para as linhagens celulares sensíveis a fármacos na Tabela 4.

[0242] Em outras modalidades, o composto de Fórmula (Ie) tem um IC_{50}

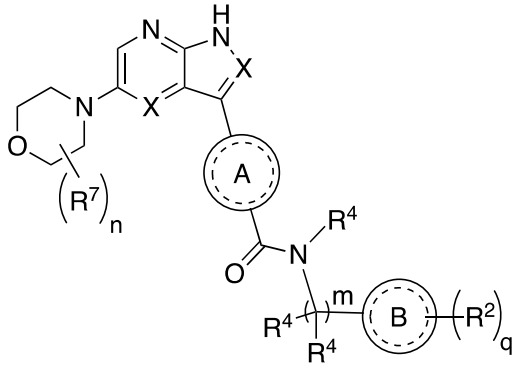
médio para as linhagens celulares sensíveis a fármacos na Tabela 4 que é pelo menos cerca de 4 vezes mais potente do que o IC_{50} médio do composto para as linhagens celulares resistentes a fármacos na Tabela 4.

[0243] Em ainda outras modalidades, o composto de Fórmula (Ie) tem um escore P_{app} A-to-B de cerca de 0,07 ou superior.

[0244] Em ainda outras modalidades, o composto de Fórmula (Ie) tem uma meia-vida de cerca de 25 minutos ou mais.

[0245] Em ainda outras modalidades, o composto de Fórmula (Ie) causa uma diminuição de cerca de 70% ou mais nos níveis de pRSK em células M275 após cerca de 5 horas de tratamento com o composto, em comparação com um veículo de controle.

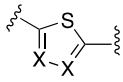
[0246] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula II:



(Fórmula II)

[0247] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0248] em que:

[0249]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0250] X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

[0251]  é arila ou heteroarila;

[0252] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0253] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0254] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[0255] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0256] R^7, quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

[0257] m é 0, 1, 2 ou 3;

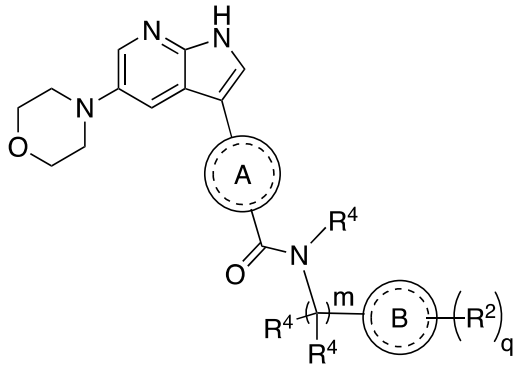
[0258] n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

[0259] q é 0, 1, 2 ou 3.

[0260] Em algumas modalidades, n é 0.

[0261] Em algumas modalidades, quando q é 1, 2 ou 3, R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3.

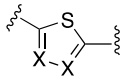
[0262] Em algumas modalidades, R^7, quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halogênio, alcóxi, alcoxialquila, hidróxi, amino ou ciano. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula II tem a estrutura de Fórmula IIa:



(Fórmula IIa)

[0263] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0264] em que:

[0265]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0266]  é arila ou heteroarila;

[0267] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0268] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0269] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[0270] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente

substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

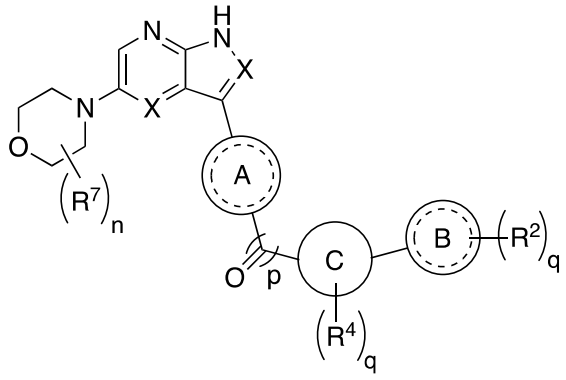
[0271] m é 0, 1, 2 ou 3; e

[0272] q é 0, 1, 2 ou 3.

[0273] Em certas modalidades, a invenção refere-se a qualquer composto aqui descrito, em que m é 1 ou 2. Em outras modalidades, a invenção refere-se a qualquer composto aqui descrito, em que n é 0, 1 ou 2.

[0274] Em outras modalidades, a invenção refere-se a qualquer composto aqui descrito, em que R^4 é, em cada caso, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

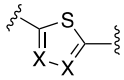
[0275] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um composto com a estrutura da Fórmula III:



(Fórmula III)

[0276] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0277] em que:

[0278]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0279] X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

[0280]  é arila ou heteroarila;

[0281]  é heterociclila opcionalmente substituída;

[0282] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0283] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0284] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[0285] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0286] R^7 quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

[0287] n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[0288] p é 0 ou 1; e

[0289] q é, em cada caso, independentemente 0, 1, 2 ou 3.

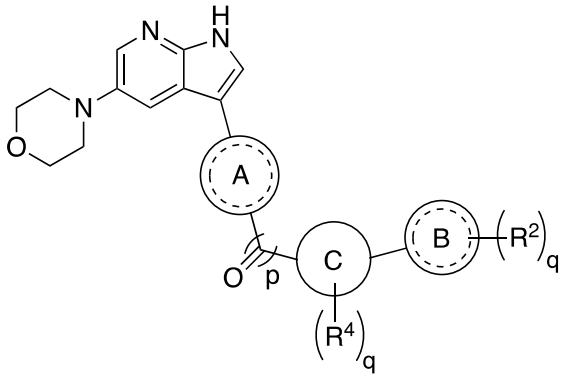
[0290] Em algumas modalidades, n é 0.

[0291] Em algumas modalidades, quando q é 1, 2 ou 3, R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3.

[0292] Em algumas modalidades, R^7, quando presente, é C_{1-6} alquila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi, alcoxialquila, hidróxi, amino ou ciano.

[0293] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula III tem a estrutura

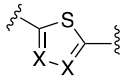
de Fórmula IIIa:



(Fórmula IIIa)

[0294] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[0295] em que:

[0296]  é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

[0297]  é arila ou heteroarila;

[0298]  é heterociclila opcionalmente substituída;

[0299] R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

[0300] cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

[0301] R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

[0302] R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila

opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

[0303] p é 0 ou 1; e

[0304] q é, em cada caso, independentemente 0, 1, 2 ou 3.

[0305] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a qualquer composto aqui descrito, em que  é piridinila, pirimidinila ou piridazinila.

[0306] Em outras modalidades, X é CH.

[0307] Em ainda outras modalidades,  é arila bicíclica ou heteroarila bicíclica, ou  é arila, tal como fenila, ou  é heteroarila, tal como pirrolila ou piridinila.

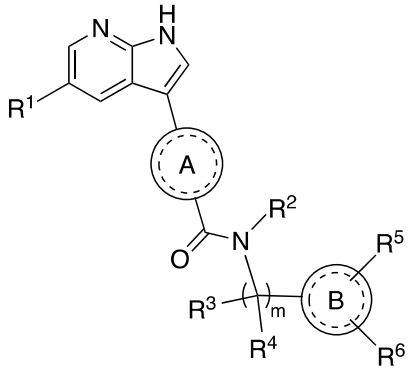
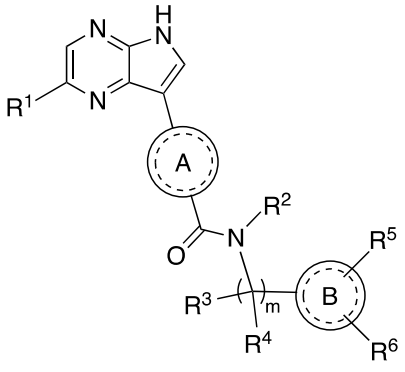
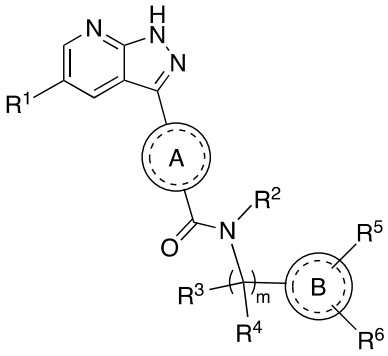
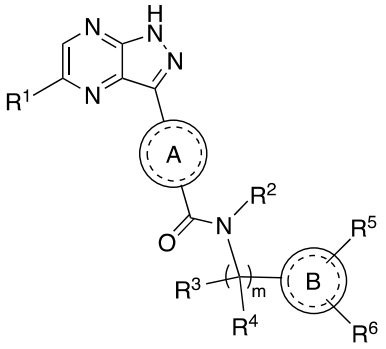
[0308] Em certas modalidades, q é, em cada caso, independentemente 0 ou 1. Às vezes, quando q é 1, R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em outras modalidades, quando q é 1, R^2 é cicloalquila opcionalmente substituída, tal como ciclopropila. Em outras modalidades, quando q é 1, R^2 é C_{1-6} alquila não substituída ou R^2 é C_{1-6} alquila substituída ou R^2 é halogênio.

[0309] Em certas modalidades, R^{1a} é cicloalquila opcionalmente substituída, por exemplo, ciclopropila opcionalmente substituída, de preferência ciclopropila não substituída.

[0310] Em certas modalidades, R^{1b} é cicloalquila opcionalmente substituída, por exemplo, ciclopropila opcionalmente substituída, de preferência ciclopropila não substituída.

[0311] Em certas modalidades, R^4 é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, por exemplo, C_{1-4} alquila amino-substituída, halogênio-substituída, hidróxi-substituída ou C_{1-4} alquilóxi-substituída.

[0312] Modalidades adicionais referem-se a um composto de


(Fórmula Ia),

(Fórmula Ib),

(Fórmula Ic), ou

(Fórmula Id)

em que o anel A, o anel B, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são apresentados na Tabela 1, em que exemplos particulares de subgêneros e espécies podem ser considerados de uma só vez.

[0313] Tabela 1.

A•B•m•R^1•R^2•R^3•R^4•R^5•R^6
Tiazolil•Tiazolil•2•Fenil•H•C3-C6cicloalquil•Metil•H•NH_2
Triazinil•Pirazinil•2•CN•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Fenil•1•Pirazinil•H•Fenil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Pirimidinil•Fenil•2•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•Metil•NH_2•NH_2
Piridazinil•Pirazinil•2•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridinil•1•Morfolinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Tiazolil•1•Aciloxi•H•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Piridazinil•Fenil•1•Amino•C_3-C_4alquil•Morfolinil•Metil•H•H
Tiazolil•Piridazinil•2•Piperazinil•Ciclopropil•C1-C3alquil•H•NH_2•Halogênio
Piridazinil•Pirazinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Pirimidinil•2•Aciloxi•C_1-C_2alquil•C1-C3alquil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Pirimidinil•Piridinil•1•Morfolinil•H•Fenil•H•Halogênio•Halogênio
Triazinil•Fenil•2•Amida•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•H
Tiofenil•Piridinil•1•Morfolinil•H•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Tiofenil•2•Fenil•C_3-C_4alquil•Alquinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Pirazinil•2•Amino•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridazinil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•H•Halogênio•H
Triazinil•Tiazolil•1•Piperidinil•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•Metil•NH_2•NH_2
Pirazinil•Piridinil•2•Alquinil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•H•H•C_1-C_2alquil
Piridinil•Pirimidinil•1•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•H•H•Halogênio

Pirimidinil•Tiofenil•2•Alquinil•Ciclopropil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•H
Tiazolil•Piridinil•1•Pirimidinil•C_1-C_2alquil•Fenil•Metil•H•NH_2
Triazinil•Fenil•2•Fenil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•H•H•Halogênio
Pirimidinil•Tiazolil•2•Piperazinil•C_1-C_2alquil•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridinil•Fenil•2•Piperidinil•H•H•Metil•NH_2•NH_2
Tiofenil•Fenil•1•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•Metil•NH_2•H
Triazinil•Piridinil•2•Amida•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Fenil•1•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•Morfolinil•Metil•NH_2•NH_2
Triazinil•Piridinil•1•Tiofenil•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•H
Piridinil•Piridinil•2•Piperidinil•Ciclopropil•Pirrolil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridinil•1•Amino•H•Fenil•Metil•Halogênio•NH_2
Tiazolil•Tiofenil•1•Amino•Ciclopropil•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirimidinil•Tiazolil•1•Tiofenil•Ciclopropil•Pirimidinil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Piridazinil•1•Piperazinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Tiazolil•1•Tetrahidropiranil•H•Alquinil•H•H•Halogênio
Pirazinil•Pirimidinil•1•Pirazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•2•Pirazinil•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiazolil•Piridazinil•2•Piridazinil•C_1-C_2alquil•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•H
Triazinil•Tiazolil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•Fenil•H•NH_2•H
Pirazinil•Tiazolil•1•CN•H•Morfolinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Tiazolil•1•Amida•H•Pirrolil•Metil•NH_2•Halogênio
Tiofenil•Pirimidinil•1•Tiofenil•C_1-C_2alquil•H•Metil•H•Halogênio
Pirimidinil•Tiofenil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Triazinil•Tiofenil•1•Morfolinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiofenil•2•Alquinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Triazinil•Tiazolil•1•Piperazinil•C_3-C_4alquil•Piperidinil•H•NH_2•Halogênio
Tiofenil•Fenil•2•Alquinil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•H•H•H
Piridazinil•Tiofenil•2•CN•C_3-C_4alquil•Piridinil•H•H•Halogênio
Pirazinil•Tiazolil•1•Pirazinil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•Metil•NH_2•NH_2
Piridinil•Pirazinil•1•Tiofenil•Ciclopropil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiazolil•2•Amino•C_3-C_4alquil•H•Metil•H•NH_2
Tiazolil•Tiazolil•2•Piridinil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•H•H
Triazinil•Pirimidinil•1•Pirazinil•H•C3-C6cicloalquil•Metil•NH_2•H
Tiofenil•Tiazolil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Pirazinil•1•Fenil•Ciclopropil•C3-C6cicloalquil•Metil•NH_2•Halogênio
Pirimidinil•Piridazinil•1•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Tiofenil•1•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirazinil•1•Pirazinil•C_3-C_4alquil•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Pirimidinil•1•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirimidinil•Piridinil•1•CN•Ciclopropil•Piridinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridazinil•2•Piridazinil•Ciclopropil•Piridinil•Metil•NH_2•H
Piridazinil•Pirazinil•1•Fenil•C_1-C_2alquil•Piridinil•Metil•NH_2•H
Piridazinil•Tiofenil•2•Amida•H•C3-C6cicloalquil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•1•Piperazinil•C_1-C_2alquil•Piperidinil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•H•H•H•Halogênio
Tiofenil•Pirazinil•2•Pirazinil•H•Pirrolidinil•H•H•C_1-C_2alquil
Piridinil•Fenil•1•Fenil•C_1-C_2alquil•Alquinil•Metil•Halogênio•Halogênio

Piridinil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•H•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirimidinil•Pirimidinil•2•Pirimidinil•C_3-C_4alquil•Fenil•H•H•Halogênio
Tiazolil•Piridazinil•2•Fenil•C_1-C_2alquil•H•Metil•H•Halogênio
Tiazolil•Pirimidinil•2•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Pirrolil•H•Halogênio•NH_2
Tiazolil•Tiofenil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Piridinil•Tiofenil•1•Fenil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiazolil•Fenil•1•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•NH_2•H
Pirimidinil•Tiazolil•1•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Pirrolil•H•H•H
Triazinil•Piridazinil•1•Pirimidinil•C_3-C_4alquil•Morfolinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Pirazinil•2•Fenil•C_3-C_4alquil•Morfolinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Pirimidinil•Fenil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•H•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiofenil•1•Morfolinil•Ciclopropil•Fenil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Piridinil•1•Tetrahidropiranil•H•Pirrolil•Metil•NH_2•NH_2
Tiazolil•Piridazinil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Fenil•H•NH_2•NH_2
Piridazinil•Pirazinil•2•Alquinil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•1•Tiofenil•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Tiazolil•1•Alquinil•C_3-C_4alquil•Alquinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Fenil•2•Piridazinil•C_3-C_4alquil•Alquinil•Metil•NH_2•H
Pirimidinil•Piridinil•2•Piridazinil•C_1-C_2alquil•Piperidinil•H•H•H
Triazinil•Pirimidinil•1•Acil•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•H•H
Piridazinil•Pirimidinil•1•Tiofenil•H•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•H
Piridinil•Fenil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•Metil•H•H
Pirimidinil•Tiofenil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Pirimidinil•2•Piperazinil•H•C1-C3alquil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Triazinil•Piridinil•2•Acil•H•Piridinil•H•H•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirazinil•2•Alquinil•H•H•H•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Tiofenil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Pirimidinil•2•Acil•H•Alquinil•Metil•Halogênio•H
Tiazolil•Pirazinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•Halogênio•H
Piridinil•Piridazinil•2•Morfolinil•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Piridazinil•Pirazinil•2•Piridinil•H•Alquinil•Metil•H•Halogênio
Tiazolil•Pirazinil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•H•H•NH_2
Tiofenil•Piridazinil•2•Fenil•H•Fenil•H•H•NH_2
Triazinil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Fenil•1•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Piperidinil•H•NH_2•H
Tiazolil•Tiazolil•2•Aciloxi•H•Piridinil•H•H•NH_2
Piridinil•Piridinil•2•Amino•H•C3-C6cicloalquil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridazinil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•NH_2•NH_2
Piridinil•Piridazinil•2•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•C1-C3alquil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Piridinil•1•CN•H•Morfolinil•H•H•H
Tiazolil•Piridazinil•2•Fenil•C_1-C_2alquil•Tetrahidropiranil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Pirimidinil•1•Alquinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•Halogênio
Triazinil•Piridinil•1•CN•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•Metil•H•H
Pirimidinil•Fenil•2•Alquinil•H•C3-C6cicloalquil•H•Halogênio•Halogênio
Tiofenil•Tiofenil•1•Tiofenil•H•Fenil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Fenil•1•Tetrahidropiranil•H•Alquinil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Tiofenil•2•Tiofenil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•NH_2

Pirazinil•Piridinil•1•CN•Ciclopropil•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirimidinil•Piridazinil•2•Pirazinil•H•C3-C6cicloalquil•Metil•H•Halogênio
Pirazinil•Tiofenil•2•Pirazinil•Ciclopropil•Alquinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirazinil•2•CN•H•H•Metil•H•H
Pirimidinil•Tiazolil•2•Pirazinil•C_3-C_4alquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirazinil•Fenil•1•Piperazinil•H•C1-C3alquil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridazinil•1•Amino•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•H•NH_2•Halogênio
Pirimidinil•Piridinil•2•Acil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•H•Halogênio•NH_2
Triazinil•Pirimidinil•1•Tiofenil•H•Morfolinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiofenil•2•Piperazinil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Pirimidinil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•H•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Pirimidinil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiofenil•Piridazinil•1•Piperazinil•C_3-C_4alquil•Piperidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiofenil•Tiofenil•1•Aciloxi•H•Pirrolidinil•H•H•H
Tiazolil•Tiofenil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Piridinil•Fenil•2•Piperidinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•H•Halogênio
Tiofenil•Piridazinil•1•Aciloxi•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Pirimidinil•1•Amino•C4-C6cicloalquil•H•H•H•H
Triazinil•Fenil•2•Amida•H•Alquinil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Tiofenil•1•Aciloxi•C_3-C_4alquil•Morfolinil•Metil•H•NH_2
Triazinil•Tiofenil•2•Amida•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•Metil•NH_2•H
Piridinil•Fenil•1•Pirazinil•C_1-C_2alquil•Tetrahidropiranil•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•2•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•H•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridinil•Pirazinil•1•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•Metil•H•NH_2
Tiofenil•Pirazinil•2•CN•H•Pirrolidinil•H•Halogênio•H
Tiazolil•Piridinil•2•Pirazinil•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Tiofenil•1•Piridinil•H•Piridinil•Metil•H•NH_2
Pirazinil•Pirazinil•1•Acil•H•Piperidinil•Metil•Halogênio•H
Tiofenil•Tiofenil•2•Pirimidinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•Metil•H•NH_2
Pirazinil•Piridinil•2•Alquinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Tiazolil•2•Fenil•H•Pirrolidinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiazolil•1•Acil•C_1-C_2alquil•Piridinil•H•Halogênio•H
Tiazolil•Pirimidinil•1•Tiofenil•Ciclopropil•Morfolinil•Metil•Halogênio•H
Pirazinil•Pirimidinil•1•Acil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•Halogênio
Pirimidinil•Piridinil•1•Tiofenil•Ciclopropil•Pirimidinil•H•H•Halogênio
Piridinil•Pirazinil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•Morfolinil•H•H•H
Pirimidinil•Fenil•2•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Pirazinil•1•Amida•H•H•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Pirimidinil•1•Pirimidinil•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•Metil•H•Halogênio
Pirimidinil•Pirimidinil•1•Acil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Tiofenil•1•Amino•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Piridazinil•1•Piperidinil•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•Metil•H•Halogênio
Triazinil•Piridazinil•1•Amino•H•C3-C6cicloalquil•H•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiazolil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Piridinil•Metil•NH_2•NH_2
Pirimidinil•Tiazolil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•Piperidinil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Tiofenil•2•Piridazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•H•H
Pirimidinil•Tiofenil•1•Fenil•C_1-C_2alquil•Alquinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil

Pirimidinil•Pirazinil•2•Piperazinil•Ciclopropil•H•Metil•NH_2•H
Piridinil•Pirazinil•2•Fenil•H•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Pirazinil•Fenil•1•Tiofenil•C_3-C_4alquil•Fenil•H•H•Halogênio
Piridazinil•Fenil•2•Piperazinil•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•H•H•Halogênio
Triazinil•Pirazinil•2•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Alquinil•H•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Tiofenil•2•Piperidinil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Pirimidinil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Pirrolil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Piridinil•2•Acil•Ciclopropil•Morfolinil•Metil•NH_2•H
Piridazinil•Piridazinil•1•CN•Ciclopropil•Morfolinil•H•NH_2•H
Tiofenil•Tiazolil•1•Amida•C_1-C_2alquil•Morfolinil•Metil•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Pirimidinil•2•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•C1-C3alquil•Metil•H•NH_2
Piridinil•Piridazinil•2•Pirimidinil•Ciclopropil•Fenil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Tiazolil•1•Pirazinil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•Metil•Halogênio•H
Piridazinil•Piridazinil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•H
Piridazinil•Pirimidinil•1•Alquinil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Triazinil•Pirazinil•2•Fenil•H•Pirrolil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Fenil•1•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•Halogênio•NH_2
Triazinil•Tiofenil•2•Tiofenil•Ciclopropil•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiazolil•Pirimidinil•2•Amida•C_3-C_4alquil•C1-C3alquil•H•H•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Tiazolil•1•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•2•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•Halogênio•H
Pirimidinil•Tiofenil•2•Alquinil•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•H•H
Pirimidinil•Tiazolil•2•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Piridinil•H•Halogênio•NH_2
Piridinil•Fenil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•C1-C3alquil•Metil•Halogênio•H
Pirimidinil•Tiazolil•2•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•Piperidinil•H•H•Halogênio
Tiazolil•Tiofenil•1•Tetrahidropiranil•H•Tetrahidropiranil•H•NH_2•NH_2
Triazinil•Tiazolil•1•CN•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•Metil•H•NH_2
Tiofenil•Pirazinil•1•Acil•Ciclopropil•C3-C6cicloalquil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Piridinil•2•Piperidinil•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•Metil•NH_2•NH_2
Triazinil•Pirimidinil•2•Amino•H•Alquinil•H•NH_2•Halogênio
Tiofenil•Piridazinil•2•Piperidinil•H•H•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiofenil•Pirazinil•2•Pirazinil•H•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•H
Piridinil•Fenil•1•Piridazinil•H•Alquinil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Pirimidinil•2•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiofenil•1•Piridazinil•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•H
Pirimidinil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Pirrolil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Pirimidinil•2•Acil•C_1-C_2alquil•C1-C3alquil•H•H•NH_2
Piridinil•Piridazinil•2•Piridinil•C_3-C_4alquil•Morfolinil•Metil•H•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•1•Aciloxi•H•Pirrolil•H•H•Halogênio
Tiazolil•Pirimidinil•1•Amino•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Triazinil•Piridinil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•H•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Piridinil•Tiazolil•2•Aciloxi•C_1-C_2alquil•H•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Triazinil•Piridazinil•1•Tiofenil•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiofenil•1•Tiofenil•H•Piperidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Triazinil•Tiazolil•1•Piperidinil•Ciclopropil•Fenil•Metil•Halogênio•H
Piridinil•Pirazinil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•Pirrolidinil•Metil•H•Halogênio

Piridinil•Pirimidinil•2•Acil•H•Alquinil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•2•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Alquinil•H•H•NH_2
Piridazinil•Pirimidinil•2•Piridinil•H•Piperidinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•1•CN•C_3-C_4alquil•Morfolinil•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Pirimidinil•1•Piridazinil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Triazinil•Tiazolil•1•Amida•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Piridinil•Tiofenil•2•Piperidinil•Ciclopropil•H•H•NH_2•Halogênio
Pirimidinil•Piridinil•1•Acil•Ciclopropil•Pirrolil•H•Halogênio•Halogênio
Piridinil•Tiofenil•1•Amida•C_3-C_4alquil•Piperidinil•H•Halogênio•NH_2
Piridinil•Pirazinil•2•Morfolinil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•Metil•NH_2•H
Pirimidinil•Piridinil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•Alquinil•H•NH_2•H
Piridazinil•Piridinil•2•Acil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•H•NH_2•H
Piridinil•Pirimidinil•2•Piperidinil•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Tiofenil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Fenil•H•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Pirazinil•2•Acil•C4-C6cicloalquil•Fenil•Metil•NH_2•H
Pirimidinil•Piridazinil•1•Alquinil•C_3-C_4alquil•Alquinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Piridinil•2•Amida•H•Pirimidinil•Metil•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Pirazinil•2•Piridinil•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiazolil•1•Piperazinil•Ciclopropil•H•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiofenil•Piridazinil•2•Amino•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•Halogênio•NH_2
Piridinil•Tiofenil•1•Alquinil•C_1-C_2alquil•Piperidinil•Metil•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Piridazinil•1•Amino•C4-C6cicloalquil•Piridinil•H•Halogênio•NH_2
Tiazolil•Pirazinil•2•Pirimidinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Fenil•1•Piridazinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•Metil•H•Halogênio
Tiazolil•Pirimidinil•1•Aciloxi•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Piridazinil•2•Tiofenil•H•H•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirazinil•Piridinil•1•CN•C_3-C_4alquil•C1-C3alquil•H•Halogênio•H
Piridinil•Pirimidinil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Morfolinil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Tiofenil•2•Piperazinil•H•C1-C3alquil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiofenil•Fenil•1•CN•H•Piperidinil•Metil•Halogênio•NH_2
Tiofenil•Tiazolil•2•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•Metil•H•Halogênio
Tiazolil•Tiazolil•1•Piperazinil•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiazolil•Pirazinil•1•Aciloxi•H•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirimidinil•1•Piridazinil•Ciclopropil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiofenil•Tiofenil•1•Piperidinil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•2•Piperazinil•Ciclopropil•Alquinil•H•H•H
Pirimidinil•Tiazolil•1•Piridinil•H•Pirrolil•H•NH_2•Halogênio
Pirimidinil•Tiofenil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiazolil•Tiazolil•1•CN•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirimidinil•2•Piperazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolil•H•NH_2•NH_2
Triazinil•Piridinil•2•Amino•H•H•H•H•H
Tiofenil•Piridazinil•2•Acil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Piridazinil•1•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•H•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Pirazinil•2•Amino•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•Halogênio•NH_2
Tiofenil•Tiazolil•2•Amino•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•NH_2•NH_2
Tiofenil•Piridinil•1•Amida•H•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•NH_2
Triazinil•Piridazinil•1•Piridinil•C_3-C_4alquil•Piperidinil•Metil•NH_2•Halogênio

Tiazolil•Piridazinil•1•Acil•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Pirimidinil•1•Aciloxi•C4-C6cicloalquil•H•Metil•NH_2•NH_2
Tiazolil•Tiazolil•2•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiofenil•1•Piridinil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•H•H•Halogênio
Tiazolil•Piridazinil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Alquinil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Pirimidinil•1•Piperazinil•H•Pirrolil•H•H•H
Piridazinil•Piridinil•2•Acil•C_1-C_2alquil•Tetrahidropiranil•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Fenil•2•Pirimidinil•H•Alquinil•Metil•Halogênio•NH_2
Tiazolil•Piridazinil•1•Pirazinil•H•Pirimidinil•H•H•NH_2
Triazinil•Piridazinil•1•Piridinil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•2•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•H•H•NH_2
Tiazolil•Pirazinil•1•Tetrahidropiranil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiofenil•2•Piridinil•C_3-C_4alquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Tiazolil•1•Pirazinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•2•Piperidinil•H•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiazolil•Tiazolil•1•Piridinil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiofenil•Piridazinil•1•Alquinil•H•Morfolinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Pirimidinil•2•Piperidinil•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiofenil•Piridinil•1•Acil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•H•Halogênio
Triazinil•Tiazolil•2•Pirimidinil•C_1-C_2alquil•H•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Triazinil•Pirimidinil•2•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiazolil•Pirazinil•1•Piperidinil•H•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Fenil•1•Acil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•Metil•NH_2•H
Pirimidinil•Fenil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•Piridinil•H•H•NH_2
Triazinil•Tiazolil•2•Piperazinil•H•Pirrolil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Piridazinil•2•Acil•C_1-C_2alquil•Piridinil•H•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•1•Piperidinil•H•Fenil•H•Halogênio•H
Piridinil•Pirimidinil•1•Piridazinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Fenil•1•Morfolinil•H•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirimidinil•Pirimidinil•1•Amino•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•H•H
Pirazinil•Tiazolil•2•Alquinil•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•H•Halogênio•H
Piridinil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•H•C1-C3alquil•Metil•Halogênio•NH_2
Pirimidinil•Pirazinil•1•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•2•Aciloxi•H•Morfolinil•H•H•H
Tiazolil•Pirimidinil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•Alquinil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•Metil•H•H
Pirimidinil•Tiofenil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•H•H•Halogênio
Triazinil•Fenil•2•Pirimidinil•H•Pirrolil•Metil•H•NH_2
Tiazolil•Piridinil•1•Amino•C_1-C_2alquil•Piperidinil•Metil•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Tiazolil•2•Tiofenil•C_1-C_2alquil•Tetrahidropiranil•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Fenil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Piridinil•Tiazolil•1•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•H•H•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirimidinil•2•Pirazinil•Ciclopropil•H•H•NH_2•H
Tiazolil•Fenil•1•Aciloxi•C_3-C_4alquil•H•Metil•C_1-C_2alquil•H
Tiofenil•Fenil•1•Alquinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•H•NH_2
Piridazinil•Pirimidinil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•H•Halogênio•H
Tiofenil•Tiazolil•2•Tiofenil•C_3-C_4alquil•Alquinil•Metil•H•Halogênio

Tiazolil•Fenil•2•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•H•H•H
Piridazinil•Tiazolil•2•Fenil•C_3-C_4alquil•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridinil•Tiofenil•2•Pirazinil•H•Pirrolil•Metil•H•H
Pirimidinil•Pirimidinil•1•CN•Ciclopropil•H•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridinil•Pirazinil•1•Amida•C_1-C_2alquil•Piridinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Piridazinil•Piridinil•2•Pirazinil•C_3-C_4alquil•Piridinil•H•H•NH_2
Tiofenil•Fenil•1•Pirazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•2•Fenil•H•Fenil•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•1•Piperidinil•C_3-C_4alquil•Piridinil•Metil•H•H
Tiazolil•Piridinil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•Metil•Halogênio•H
Tiazolil•Pirazinil•2•Amino•Ciclopropil•C1-C3alquil•H•NH_2•H
Pirazinil•Piridazinil•1•Piridazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•H•H
Pirazinil•Fenil•2•Morfolinil•C_1-C_2alquil•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Fenil•2•Piperazinil•H•Morfolinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Fenil•2•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Fenil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•H•Metil•H•H
Tiofenil•Piridazinil•2•Tiofenil•H•Morfolinil•Metil•NH_2•H
Pirazinil•Piridazinil•2•CN•C_3-C_4alquil•H•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirazinil•1•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•Halogênio•H
Piridinil•Piridazinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•C1-C3alquil•H•NH_2•Halogênio
Pirimidinil•Fenil•1•Morfolinil•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirazinil•Fenil•2•Alquinil•H•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Piridinil•Fenil•2•Pirazinil•C_3-C_4alquil•Piperidinil•Metil•NH_2•H
Tiazolil•Pirazinil•1•Piperidinil•C_3-C_4alquil•Piridinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiofenil•2•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Fenil•Metil•Halogênio•Halogênio
Pirazinil•Piridinil•1•Alquinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•Halogênio•Halogênio
Triazinil•Fenil•1•Piperazinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Fenil•1•Pirazinil•H•Pirrolidinil•H•H•H
Pirimidinil•Tiazolil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•H•Metil•NH_2•NH_2
Triazinil•Fenil•1•Tiofenil•H•Pirrolil•H•C_1-C_2alquil•H
Triazinil•Tiazolil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiofenil•2•Amida•H•C1-C3alquil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Piridinil•Pirimidinil•2•Aciloxi•C4-C6cicloalquil•Fenil•Metil•H•H
Triazinil•Fenil•1•Tetrahidropiranil•H•C3-C6cicloalquil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Triazinil•Tiazolil•1•CN•C_1-C_2alquil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•H
Pirazinil•Piridazinil•1•Tiofenil•C_3-C_4alquil•H•H•H•H
Pirimidinil•Fenil•2•Piridinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Piridazinil•Pirimidinil•2•Tiofenil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•Halogênio•H
Tiazolil•Piridazinil•2•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•H•Halogênio•NH_2
Piridazinil•Tiofenil•2•Amino•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Piridazinil•2•Piridazinil•C_3-C_4alquil•Fenil•H•NH_2•H
Pirazinil•Tiazolil•2•Morfolinil•H•Pirimidinil•H•H•Halogênio
Piridazinil•Piridinil•2•CN•C_1-C_2alquil•Piperidinil•Metil•Halogênio•NH_2
Tiazolil•Piridinil•2•Tiofenil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Piridinil•2•Piperazinil•H•C3-C6cicloalquil•Metil•H•Halogênio
Pirazinil•Piridazinil•1•Piridinil•C_1-C_2alquil•H•H•H•NH_2
Tiazolil•Fenil•1•Amino•C_3-C_4alquil•H•H•H•NH_2

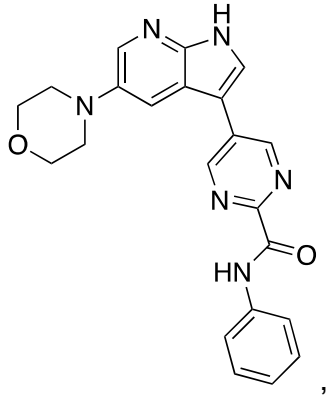
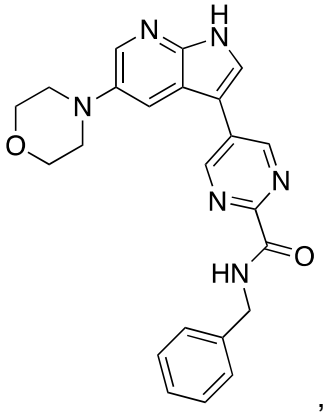
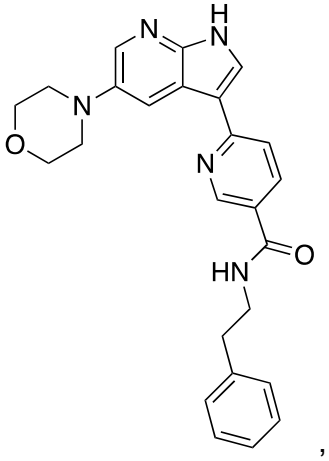
Piridinil•Pirimidinil•1•Alquinil•Ciclopropil•H•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Piridazinil•2•Tetrahidropiranil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•H•H•H
Tiazolil•Pirimidinil•1•Aciloxi•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•Metil•Halogênio•H
Tiazolil•Pirazinil•2•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridinil•Tiofenil•2•Alquinil•C_1-C_2alquil•H•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridinil•Fenil•1•Acil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•Metil•H•NH_2
Tiazolil•Piridinil•1•Amida•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•H•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Fenil•2•Piridinil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Piridazinil•1•Tiofenil•C_1-C_2alquil•Alquinil•Metil•H•NH_2
Pirimidinil•Fenil•1•Aciloxi•H•C1-C3alquil•H•H•NH_2
Pirimidinil•Tiazolil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Tiofenil•1•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•Halogênio•H
Tiazolil•Pirazinil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Fenil•H•Halogênio•H
Tiazolil•Piridinil•1•CN•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•H•H•H
Pirazinil•Fenil•1•Piperidinil•Ciclopropil•C1-C3alquil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiazolil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•H•H•NH_2
Triazinil•Piridinil•1•Fenil•H•Piridinil•Metil•Halogênio•H
Piridazinil•Piridinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Pirazinil•Pirimidinil•2•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Pirimidinil•1•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•Alquinil•H•H•H
Piridazinil•Tiofenil•1•Piperazinil•H•Pirrolidinil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Pirimidinil•1•Amino•H•Alquinil•H•Halogênio•H
Piridinil•Fenil•1•Tiofenil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridazinil•2•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Piridinil•Pirazinil•1•Piperidinil•H•Piperidinil•Metil•Halogênio•NH_2
Tiazolil•Piridazinil•1•CN•Ciclopropil•Pirimidinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Piridinil•1•Morfolinil•Ciclopropil•Pirrolidinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Tiofenil•2•Amino•H•Piridinil•H•H•NH_2
Triazinil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Tiofenil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Tiazolil•1•Piperidinil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•2•Alquinil•Ciclopropil•Pirimidinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Fenil•2•Pirimidinil•H•Pirimidinil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Triazinil•Piridazinil•2•Pirimidinil•H•Tetrahidropiranil•H•H•Halogênio
Pirazinil•Pirazinil•2•Morfolinil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•H•H•NH_2
Tiofenil•Piridinil•1•Acil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•1•Piperazinil•H•Fenil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridinil•Tiofenil•2•Tetrahidropiranil•H•C1-C3alquil•H•H•H
Triazinil•Piridinil•2•Acil•H•Morfolinil•Metil•H•Halogênio
Tiofenil•Tiofenil•1•Amino•C_1-C_2alquil•Morfolinil•Metil•H•Halogênio
Piridazinil•Piridazinil•2•Piperazinil•H•C3-C6cicloalquil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirazinil•2•Morfolinil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirimidinil•Piridinil•1•Acil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•NH_2
Pirazinil•Fenil•2•CN•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Piridinil•Piridinil•1•Acil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Piridinil•2•Piridinil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•Metil•H•Halogênio
Pirazinil•Fenil•1•Pirimidinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•H•NH_2•H

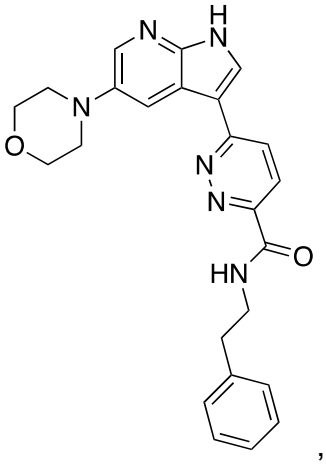
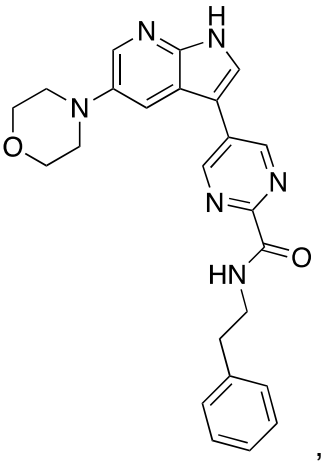
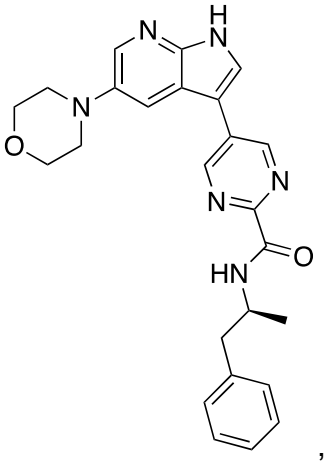
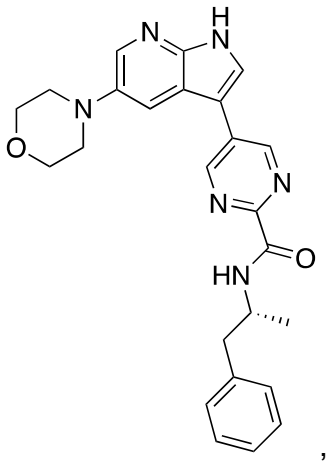
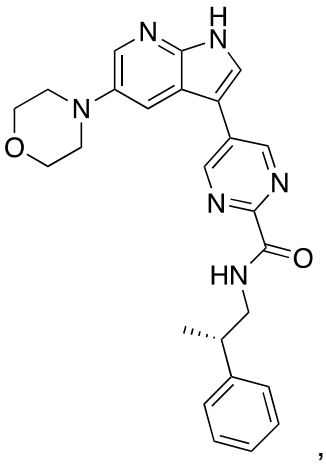
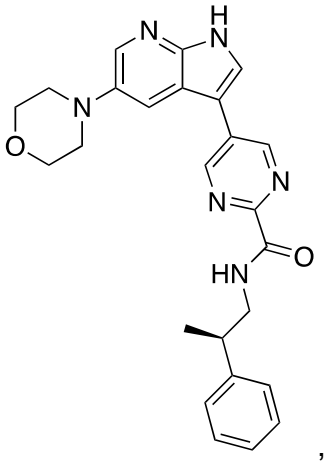
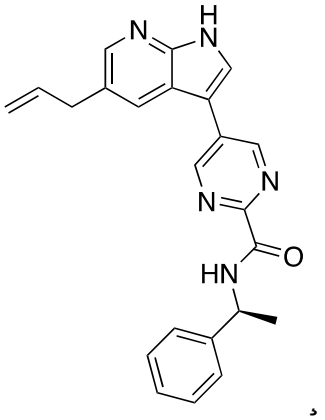
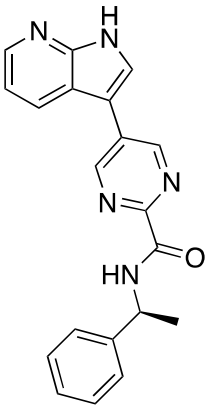
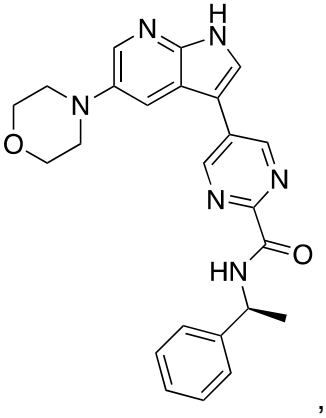
Tiazolil•Piridazinil•1•Fenil•Ciclopropil•Morfolinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiazolil•Pirimidinil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•H•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Pirimidinil•2•Amino•C_3-C_4alquil•Fenil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Pirazinil•2•Fenil•C_1-C_2alquil•C1-C3alquil•H•H•H
Piridazinil•Piridazinil•1•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•Piridinil•H•Halogênio•Halogênio
Pirazinil•Piridazinil•2•Morfolinil•H•H•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Piridinil•2•Acil•C_3-C_4alquil•Fenil•H•Halogênio•H
Piridinil•Tiazolil•2•Tiofenil•Ciclopropil•Pirimidinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Piridazinil•2•Piridinil•H•Morfolinil•H•Halogênio•NH_2
Tiofenil•Piridazinil•1•Amino•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridinil•Piridinil•1•Piridinil•C_1-C_2alquil•C1-C3alquil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Tiofenil•1•Fenil•H•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Fenil•1•Acil•C_1-C_2alquil•Piperidinil•H•Halogênio•H
Triazinil•Fenil•2•Piridinil•Ciclopropil•C1-C3alquil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Tiazolil•2•Fenil•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•Metil•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Tiazolil•1•Piperazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•Halogênio•H
Piridinil•Piridinil•1•CN•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Tiofenil•2•Piridinil•Ciclopropil•Pirrolil•H•H•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Piridinil•1•Morfolinil•H•C1-C3alquil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Piridazinil•Piridazinil•2•Tetrahidropiranil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•Metil•NH_2•H
Pirimidinil•Piridazinil•2•Fenil•C_3-C_4alquil•Alquinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Pirimidinil•1•Amino•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiazolil•Piridinil•2•Aciloxi•H•C1-C3alquil•H•NH_2•Halogênio
Tiazolil•Piridazinil•2•Acil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•H•H•H
Pirimidinil•Tiofenil•1•Amida•Ciclopropil•C3-C6cicloalquil•H•H•NH_2
Triazinil•Tiazolil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•C1-C3alquil•H•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Pirimidinil•2•Piperidinil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•H•NH_2•NH_2
Piridinil•Piridazinil•1•Amida•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Piridazinil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•C3-C6cicloalquil•H•NH_2•NH_2
Piridinil•Piridazinil•2•Piridinil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•H•Halogênio•H
Triazinil•Piridinil•1•Aciloxi•C_3-C_4alquil•C1-C3alquil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Fenil•2•Alquinil•Ciclopropil•H•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Piridinil•Pirazinil•1•Alquinil•C_1-C_2alquil•H•H•H•Halogênio
Tiofenil•Tiofenil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Piridinil•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Tiazolil•1•Acil•Ciclopropil•H•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Tiofenil•2•Amino•H•Pirrolil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Piridinil•1•Tetrahidropiranil•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Piridinil•2•Pirazinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Pirimidinil•Pirimidinil•1•Tetrahidropiranil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•NH_2•H
Piridinil•Pirimidinil•1•Pirimidinil•C_1-C_2alquil•Fenil•H•Halogênio•Halogênio
Tiofenil•Piridazinil•1•Acil•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•H•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•2•Piperidinil•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Triazinil•Pirimidinil•2•Piridinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolidinil•Metil•H•H
Triazinil•Piridinil•2•Pirazinil•C_1-C_2alquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Tiofenil•1•Piridinil•Ciclopropil•C3-C6cicloalquil•H•Halogênio•H
Pirazinil•Tiofenil•2•Tiofenil•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•H•NH_2
Piridinil•Piridinil•1•CN•C_3-C_4alquil•Pirrolil•Metil•Halogênio•NH_2

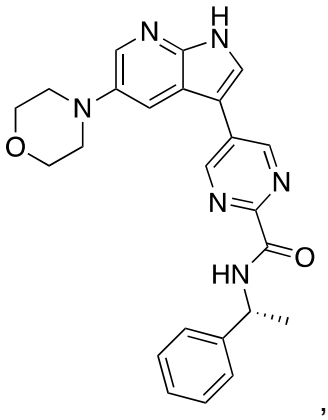
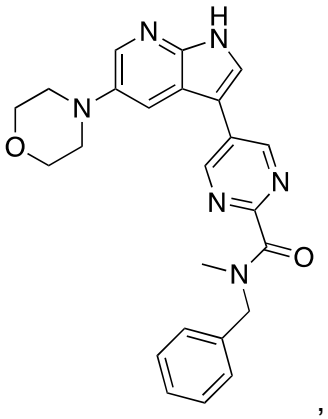
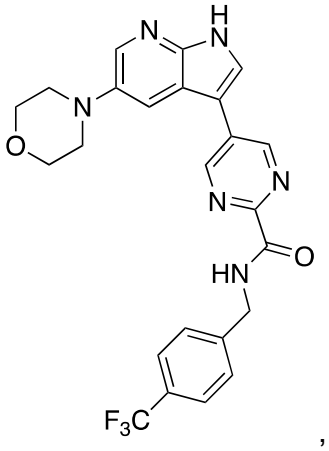
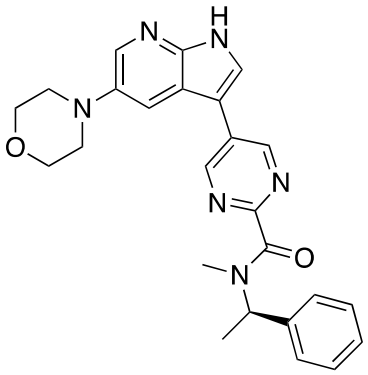
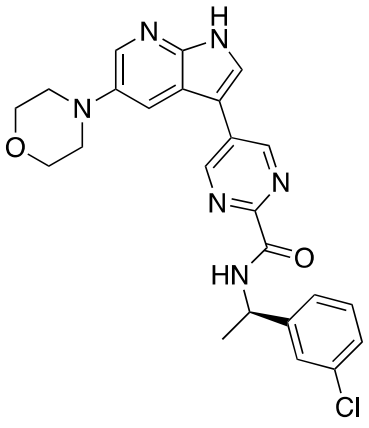
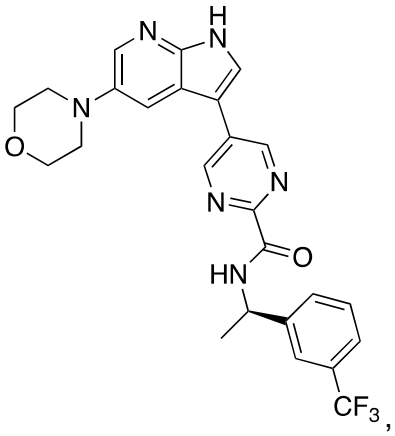
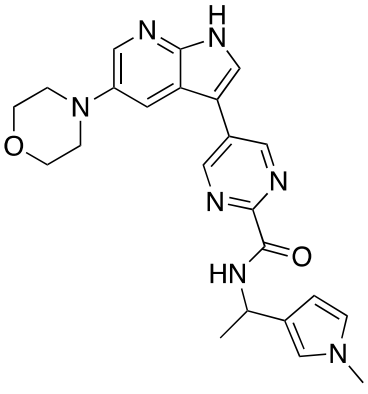
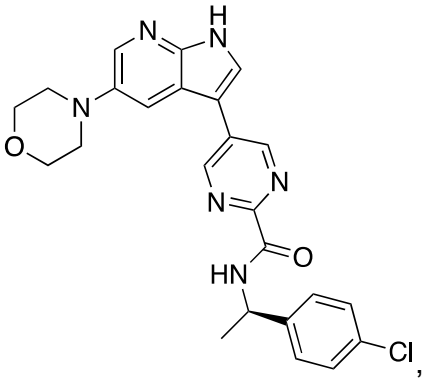
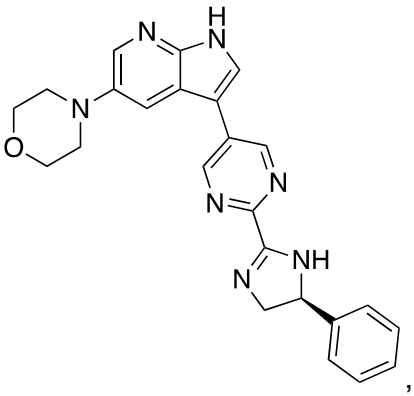
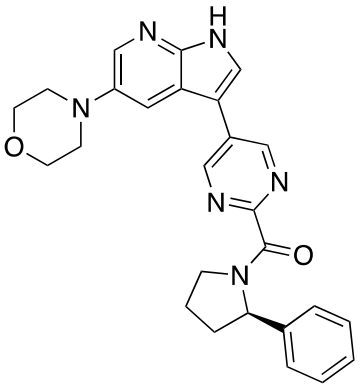
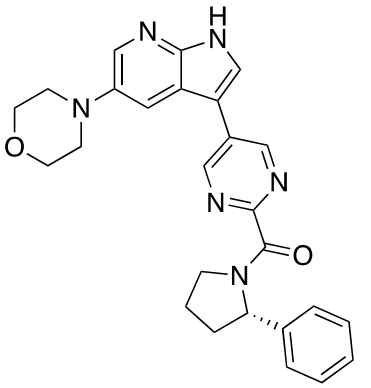
Triazinil•Piridazinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•H•H•Halogênio
Piridinil•Piridinil•2•Amida•C_3-C_4alquil•H•H•NH_2•Halogênio
Piridinil•Tiazolil•2•Acil•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•H
Piridinil•Piridinil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirimidinil•1•Piridazinil•H•Piperidinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiazolil•Tiofenil•2•Piperazinil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Tiofenil•Pirazinil•2•Aciloxi•C_3-C_4alquil•Piridinil•Metil•NH_2•H
Triazinil•Pirimidinil•1•Pirimidinil•H•Pirrolidinil•H•C_1-C_2alquil•H
Pirimidinil•Piridazinil•1•Fenil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•NH_2
Piridazinil•Piridazinil•2•Piridazinil•C_1-C_2alquil•H•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•1•Piridinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•Halogênio
Pirimidinil•Pirazinil•2•Amino•H•Alquinil•H•Halogênio•NH_2
Pirazinil•Tiazolil•1•CN•Ciclopropil•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridinil•Fenil•2•Fenil•C_1-C_2alquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Pirimidinil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•H•H
Tiazolil•Piridinil•1•Piperazinil•C_1-C_2alquil•Morfolinil•Metil•Halogênio•H
Piridinil•Fenil•2•Tetrahidropiranil•H•Piridinil•H•H•H
Tiazolil•Pirazinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•Metil•NH_2•C_1-C_2alquil
Tiazolil•Tiazolil•1•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridinil•Pirimidinil•1•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Pirimidinil•Metil•H•Halogênio
Pirimidinil•Pirazinil•1•Piperidinil•C4-C6cicloalquil•H•Metil•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiofenil•Pirazinil•1•Piridazinil•H•Piridinil•H•Halogênio•Halogênio
Piridazinil•Tiofenil•2•Acil•C_1-C_2alquil•Pirrolidinil•H•Halogênio•NH_2
Piridazinil•Tiazolil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•Tetrahidropiranil•H•C_1-C_2alquil•NH_2
Tiofenil•Tiofenil•2•Acil•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•H•Halogênio•C_1-C_2alquil
Pirimidinil•Pirimidinil•1•Amida•Ciclopropil•Piridinil•Metil•H•NH_2
Piridinil•Tiofenil•1•Morfolinil•Ciclopropil•Pirrolil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiofenil•Pirimidinil•1•Amida•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•H•H•NH_2
Tiazolil•Pirazinil•2•Pirazinil•C_1-C_2alquil•Piperidinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiofenil•2•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Alquinil•H•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Tiofenil•1•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•Metil•H•H
Triazinil•Piridinil•1•Alquinil•Ciclopropil•Tetrahidropiranil•H•H•H
Tiofenil•Fenil•2•Aciloxi•C_1-C_2alquil•Pirimidinil•H•Halogênio•Halogênio
Tiazolil•Pirazinil•1•Piridinil•C_3-C_4alquil•C1-C3alquil•Metil•NH_2•H
Piridinil•Pirazinil•2•Amino•C4-C6cicloalquil•Tetrahidropiranil•H•Halogênio•NH_2
Piridazinil•Tiazolil•2•Piridinil•Ciclopropil•Piridinil•Metil•H•H
Pirimidinil•Pirazinil•1•Amino•C_1-C_2alquil•Piperidinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Pirimidinil•Pirimidinil•1•Amino•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•H•NH_2•NH_2
Tiazolil•Piridinil•1•Piridazinil•C_3-C_4alquil•Pirrolidinil•H•H•Halogênio
Piridazinil•Piridinil•2•Aciloxi•Ciclopropil•Pirrolidinil•H•H•NH_2
Tiofenil•Piridazinil•2•Morfolinil•C4-C6cicloalquil•Fenil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiazolil•1•CN•C_1-C_2alquil•Alquinil•Metil•NH_2•H
Piridazinil•Fenil•2•Piperidinil•Ciclopropil•Piridinil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Tiofenil•2•Amida•C_3-C_4alquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirazinil•Fenil•1•Morfolinil•C_3-C_4alquil•H•H•NH_2•H
Tiazolil•Tiofenil•1•Fenil•H•Fenil•H•NH_2•NH_2
Piridazinil•Tiazolil•2•Tiofenil•C4-C6cicloalquil•Piridinil•Metil•Halogênio•Halogênio

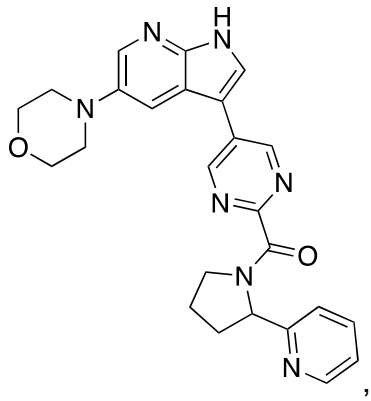
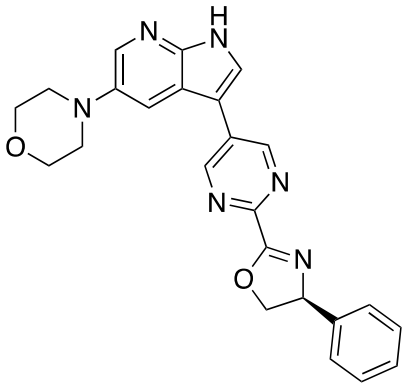
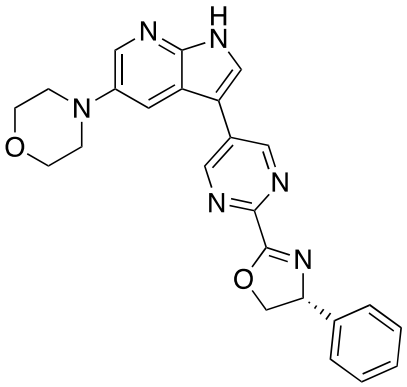
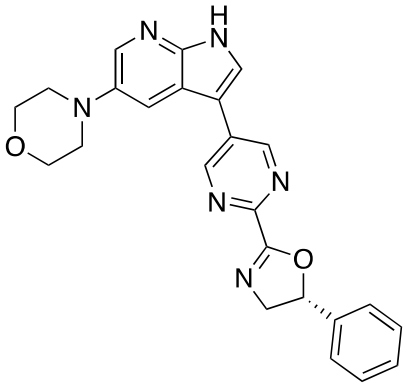
Tiazolil•Pirimidinil•1•CN•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•H•H•H
Tiazolil•Tiofenil•2•Piperidinil•C_3-C_4alquil•Pirrolil•H•NH_2•C_1-C_2alquil
Piridinil•Pirimidinil•1•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•H•NH_2•H
Tiazolil•Piridinil•2•Amida•C4-C6cicloalquil•Pirrolil•Metil•NH_2•NH_2
Tiofenil•Pirimidinil•1•Amida•C_1-C_2alquil•H•Metil•C_1-C_2alquil•H
Pirimidinil•Tiazolil•2•Aciloxi•Ciclopropil•Pirrolil•Metil•NH_2•H
Triazinil•Pirimidinil•2•Piperidinil•H•C1-C3alquil•H•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Fenil•1•CN•C_3-C_4alquil•C3-C6cicloalquil•Metil•Halogênio•C_1-C_2alquil
Piridinil•Piridazinil•2•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•Pirimidinil•H•H•Halogênio
Tiazolil•Pirazinil•2•CN•C_1-C_2alquil•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•H
Piridinil•Pirimidinil•2•Fenil•H•Morfolinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Tiazolil•Tiazolil•2•Tetrahidropiranil•Ciclopropil•Piridinil•H•NH_2•Halogênio
Pirazinil•Tiofenil•2•Piridazinil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•H•Halogênio•H
Piridazinil•Pirimidinil•2•Piridazinil•C_3-C_4alquil•Fenil•H•Halogênio•NH_2
Pirimidinil•Tiazolil•2•Alquinil•C4-C6cicloalquil•Morfolinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Triazinil•Fenil•1•Tetrahidropiranil•C_1-C_2alquil•Fenil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Pirazinil•Pirazinil•2•Piperazinil•C4-C6cicloalquil•Piperidinil•Metil•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Piridinil•2•Amida•Ciclopropil•Fenil•Metil•H•NH_2
Tiazolil•Tiazolil•2•Morfolinil•C_1-C_2alquil•Piridinil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Pirazinil•Tiazolil•1•Piridinil•H•Pirimidinil•Metil•C_1-C_2alquil•H
Tiazolil•Tiazolil•2•Piridinil•Ciclopropil•Pirimidinil•Metil•H•C_1-C_2alquil
Piridazinil•Fenil•1•Piperidinil•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•H•C_1-C_2alquil•Halogênio
Piridazinil•Pirimidinil•2•Tetrahidropiranil•C_3-C_4alquil•Piridinil•Metil•NH_2•Halogênio
Piridazinil•Pirazinil•1•Pirimidinil•Ciclopropil•Piridinil•H•NH_2•NH_2
Pirazinil•Piridinil•2•Pirimidinil•Ciclopropil•Fenil•H•H•H
Triazinil•Tiofenil•2•Pirimidinil•C_1-C_2alquil•C3-C6cicloalquil•H•C_1-C_2alquil•C_1-C_2alquil

[0314] Em alguns aspectos, a invenção refere-se a um composto de Fórmula I (mais particularmente, de Fórmula Ia) tendo uma estrutura selecionada a partir de:

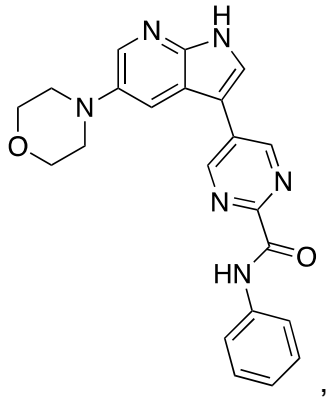
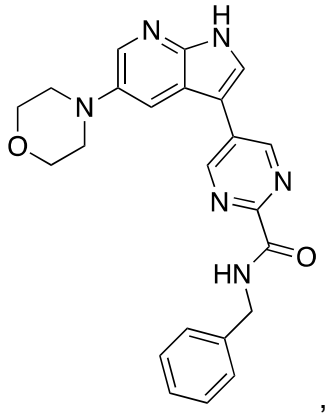
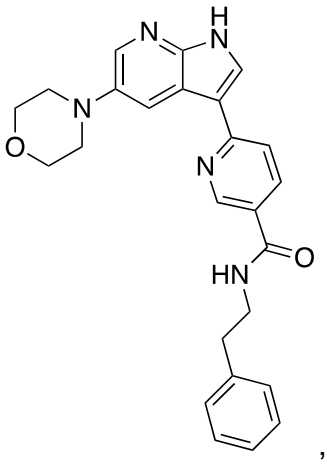

,

,

,

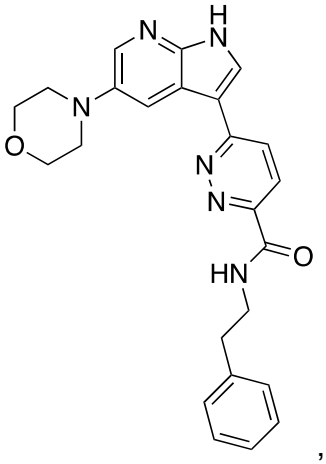
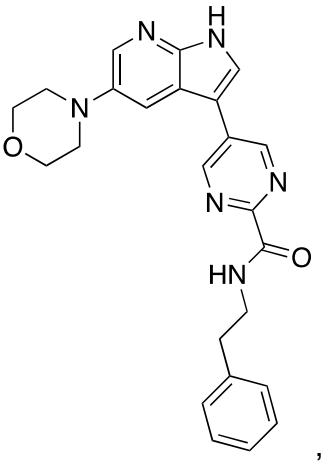
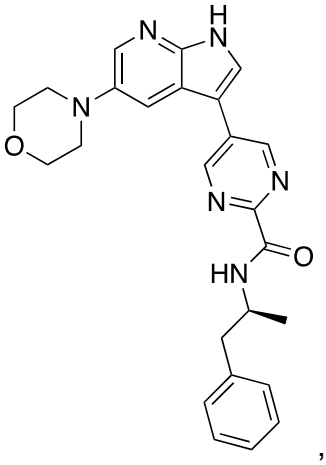
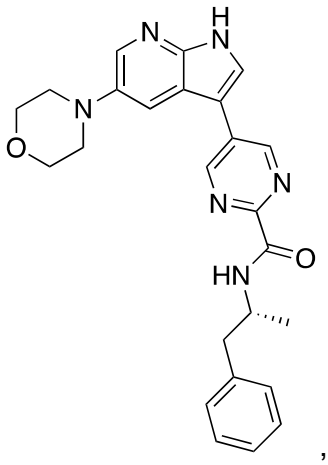
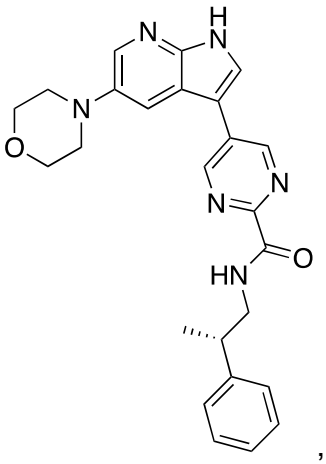
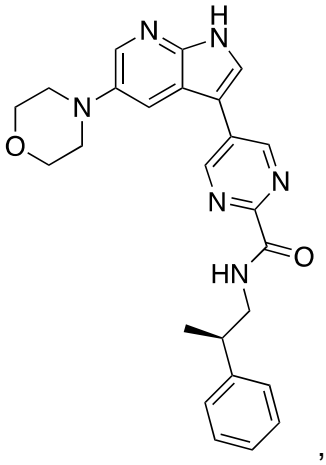
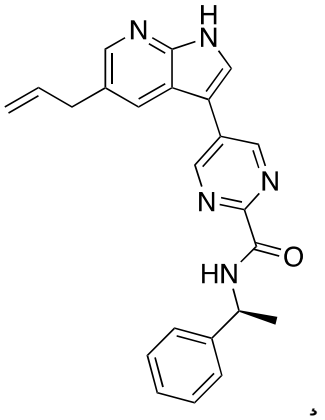
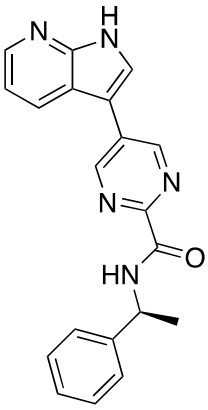
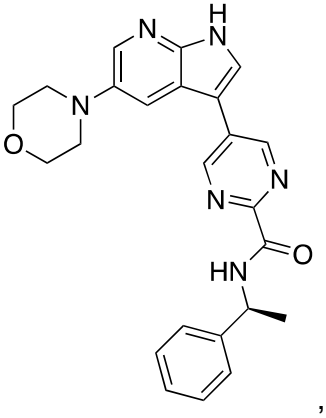

,

,

,

,

,

,

,

,

,

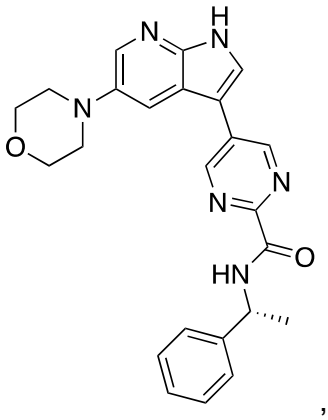
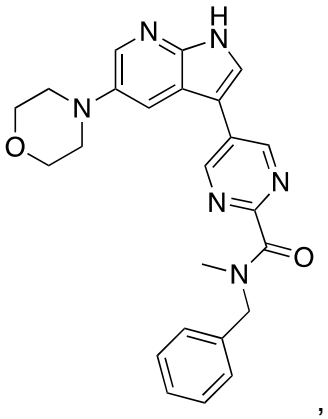
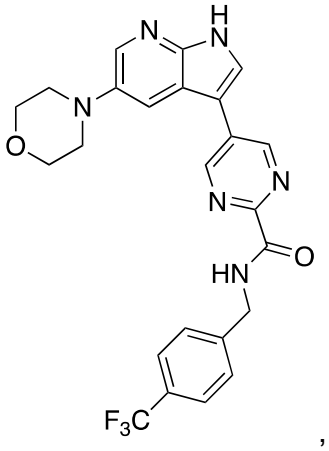
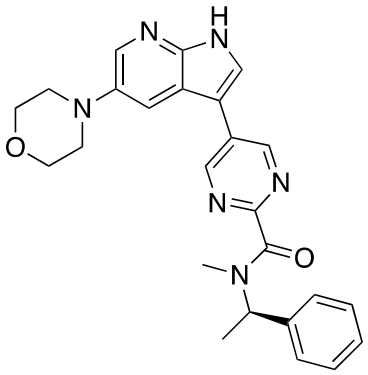
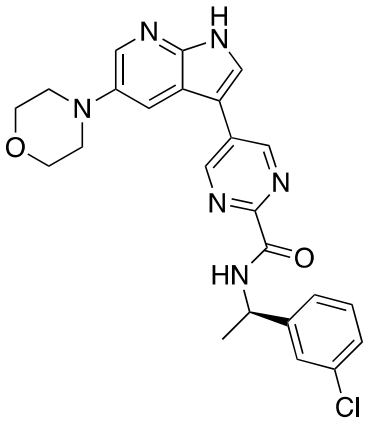
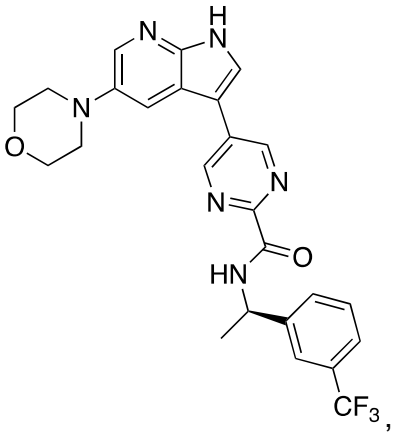
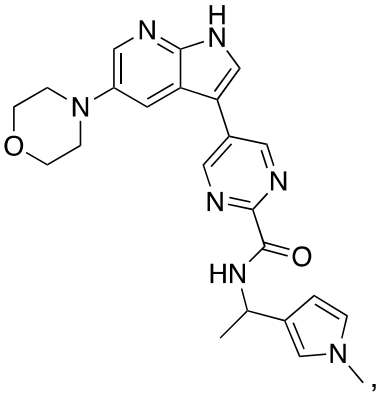
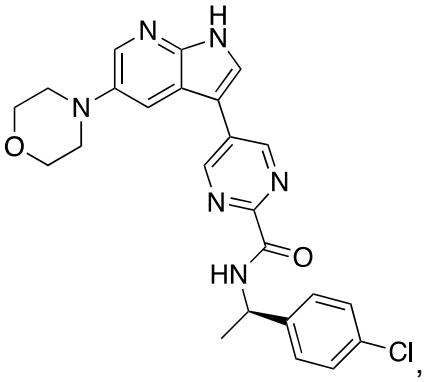
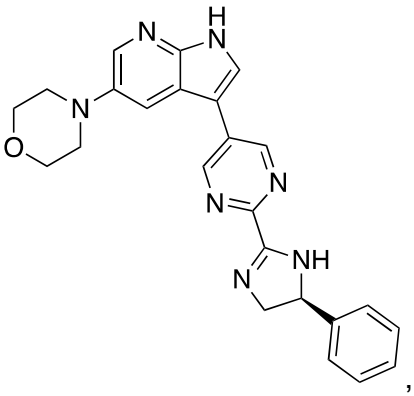
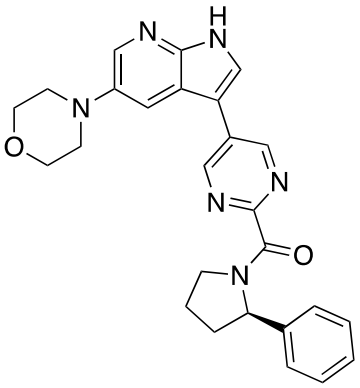
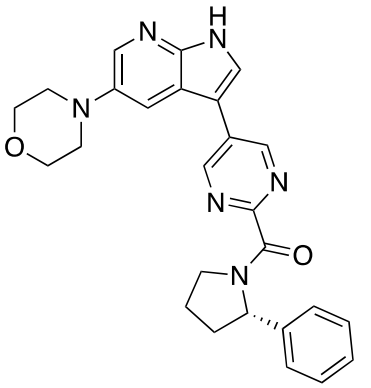

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

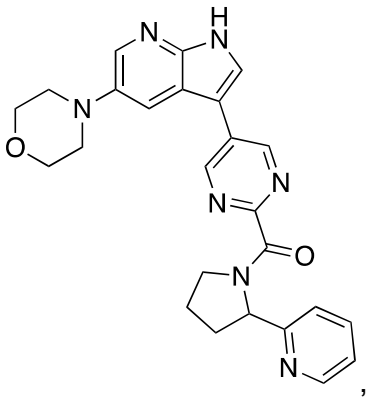
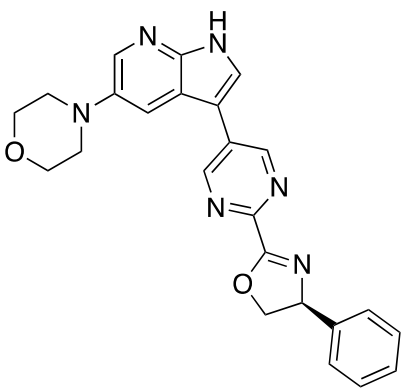
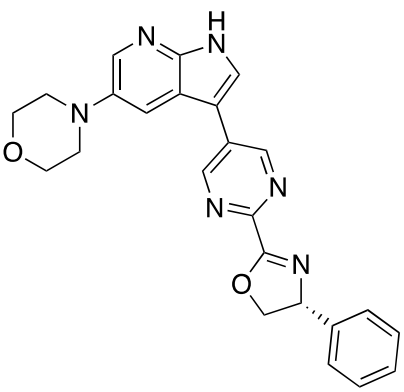
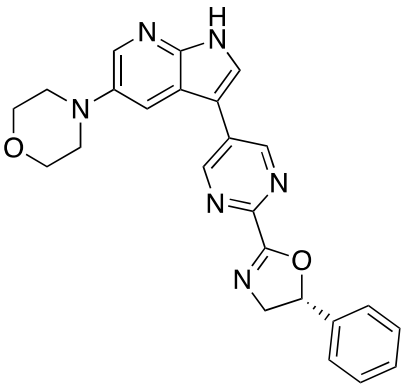
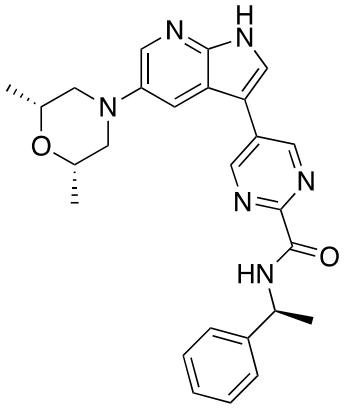
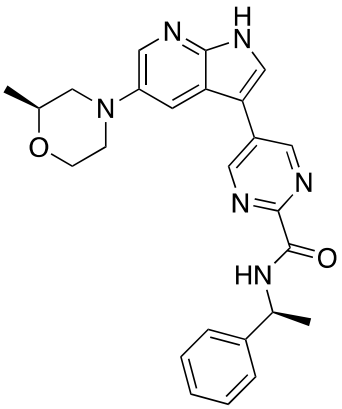
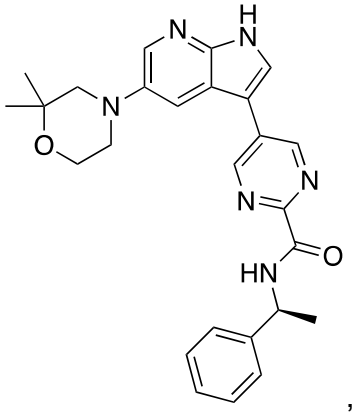
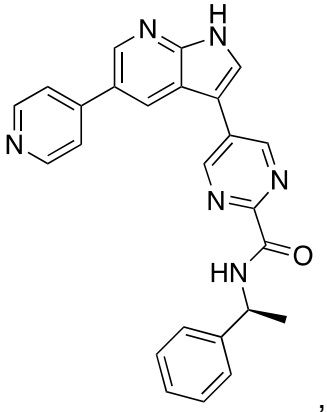
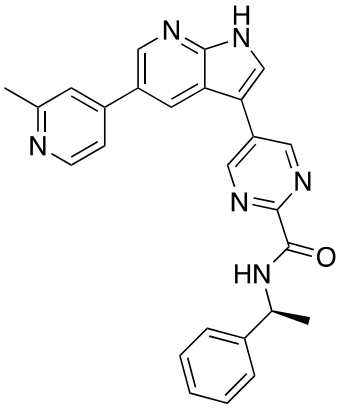
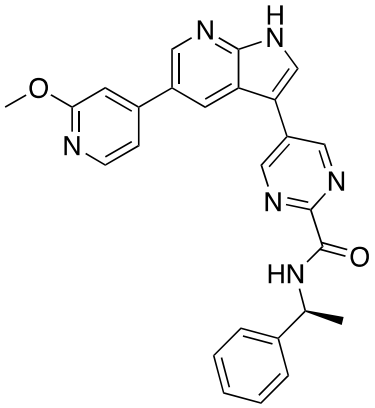
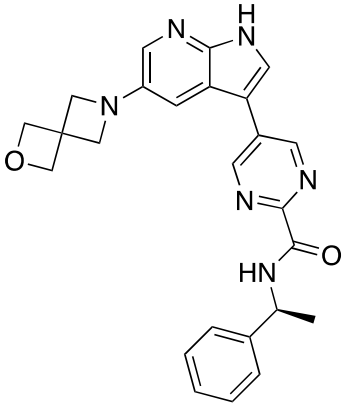
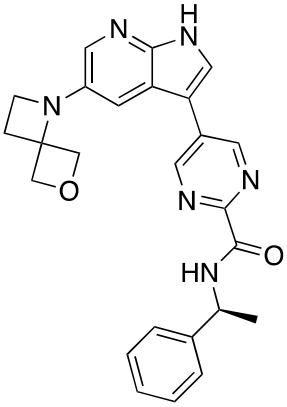

,

,


, e , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

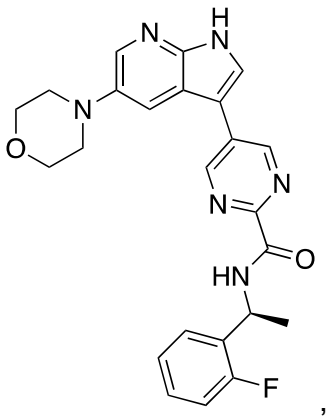
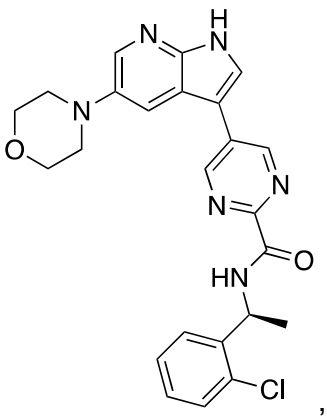
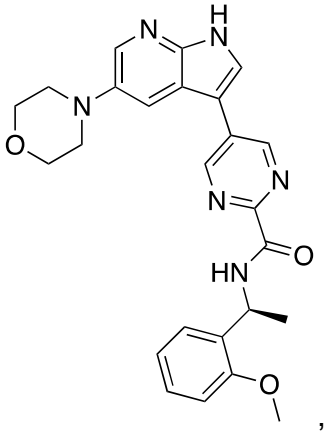
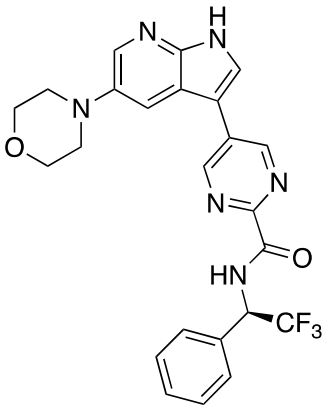
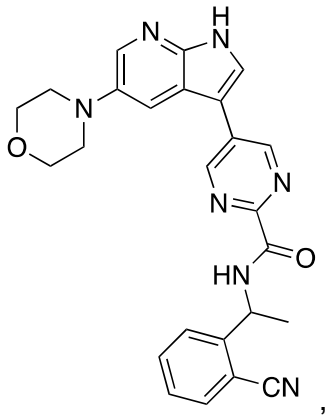
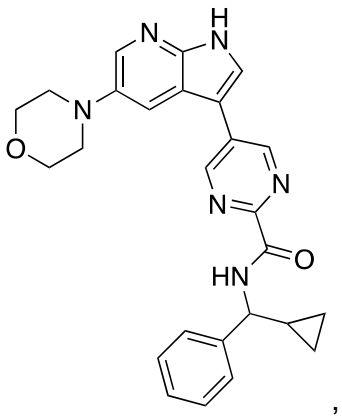
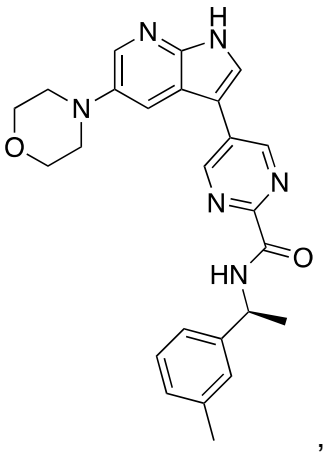
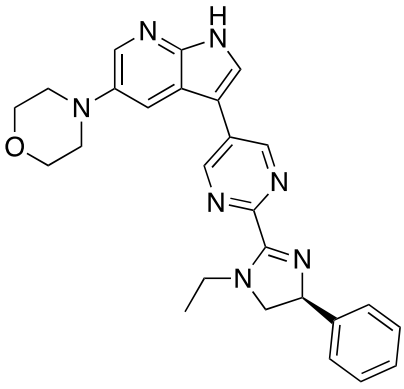
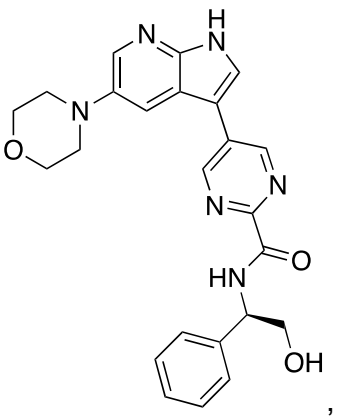
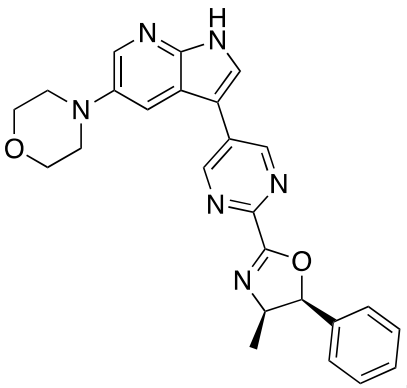
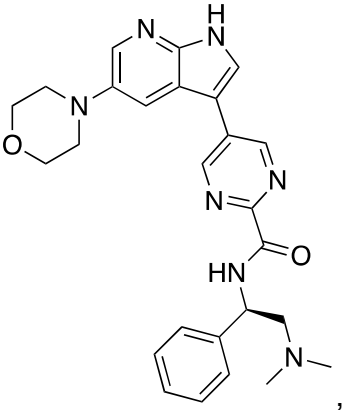
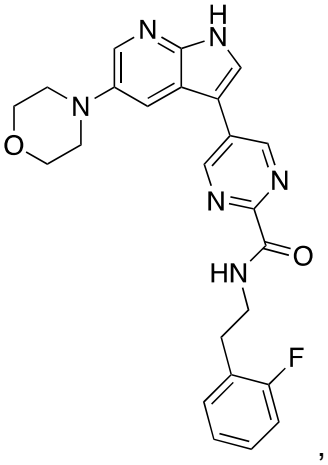
[0315] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:

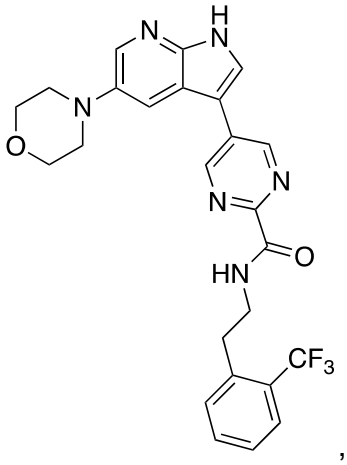
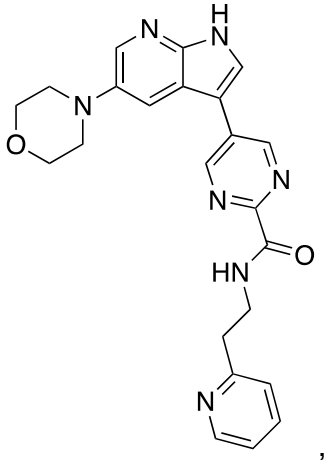
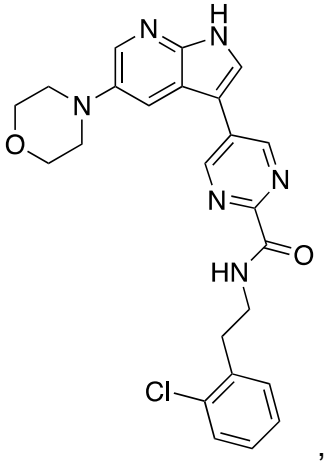
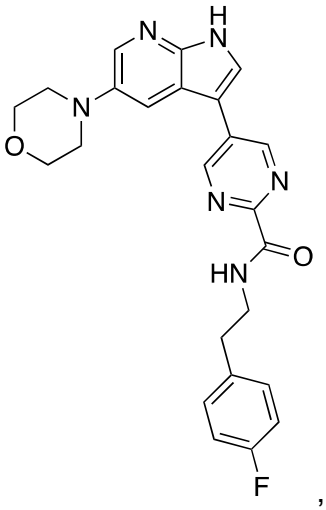
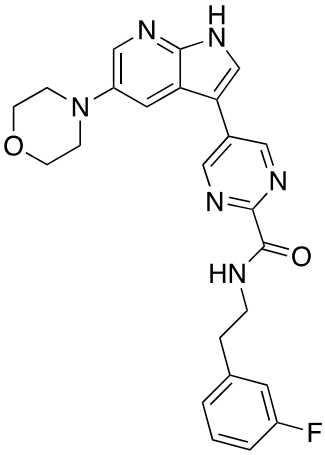
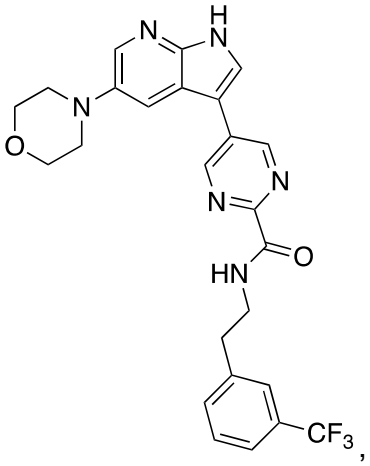
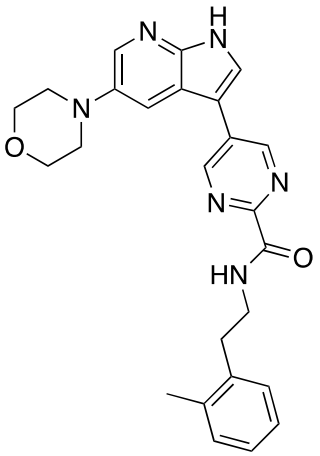
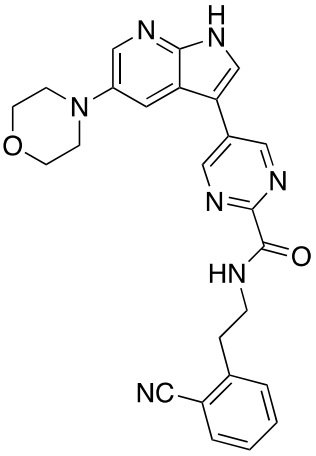
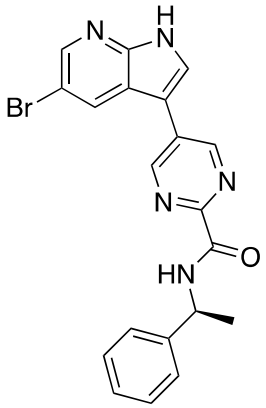

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

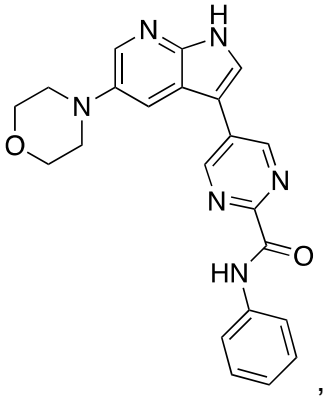
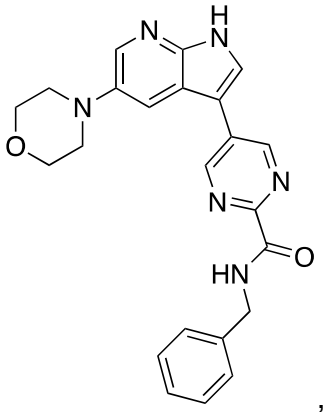
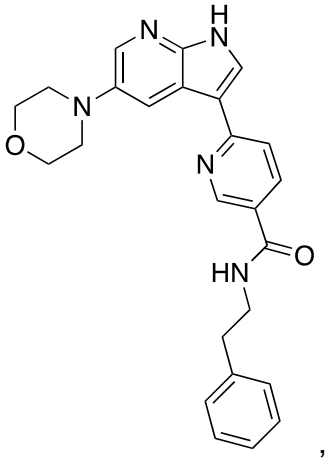
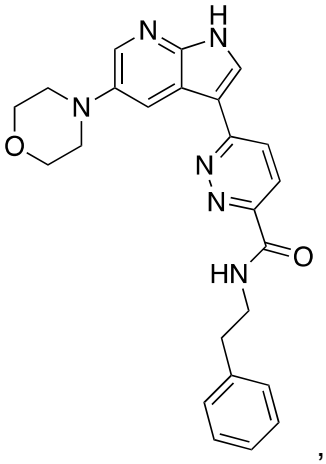
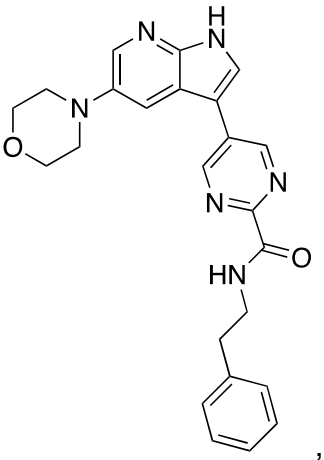
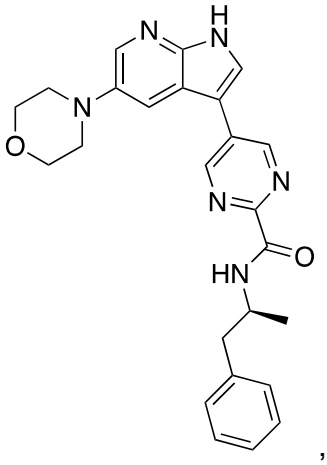
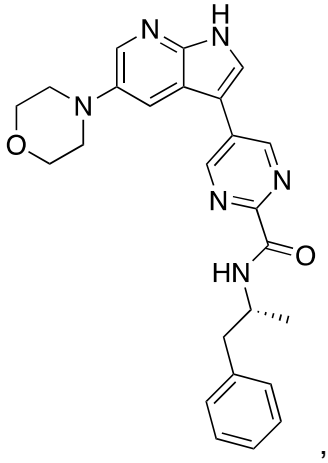
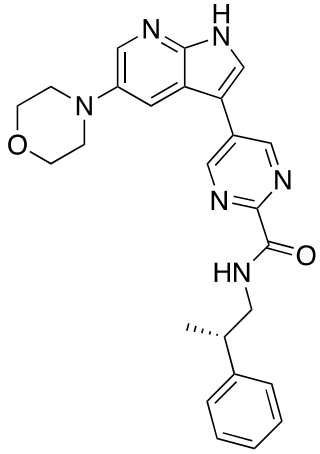
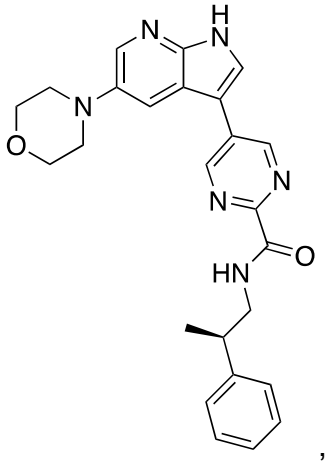

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

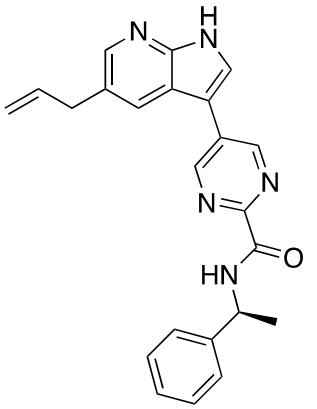
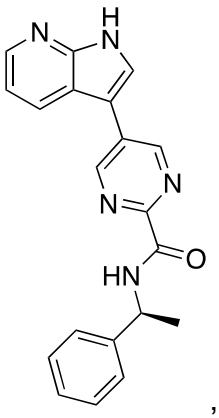
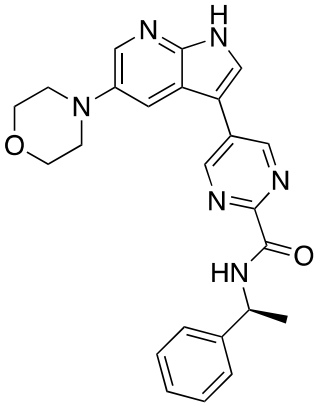
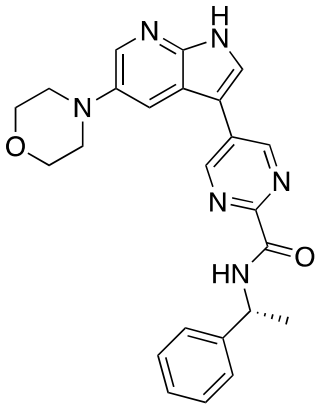
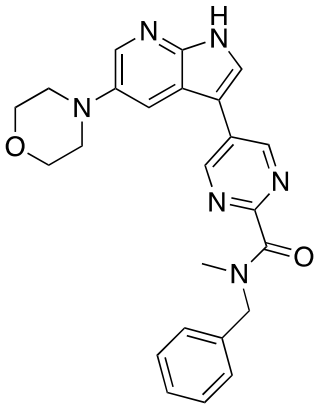
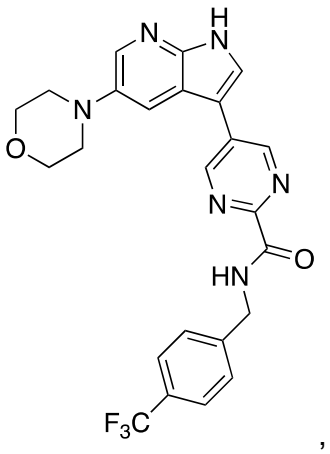
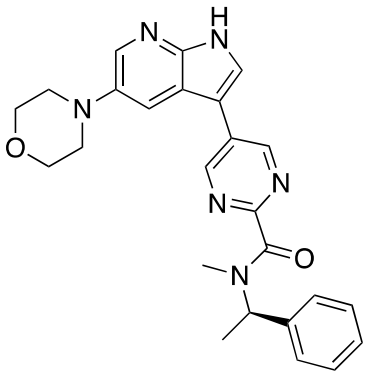
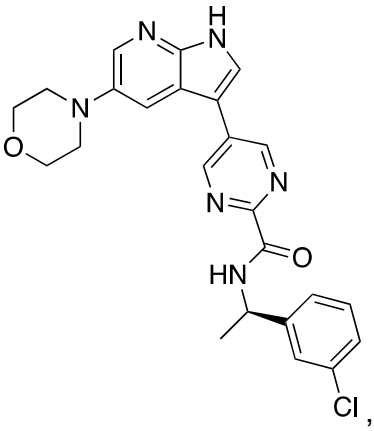
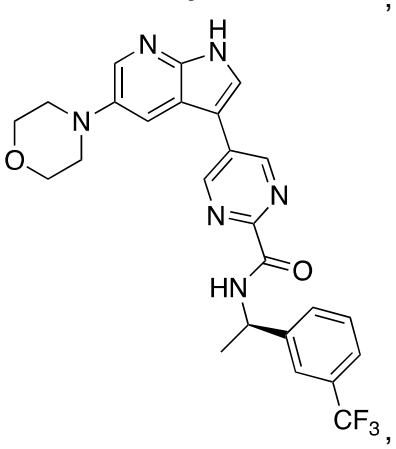
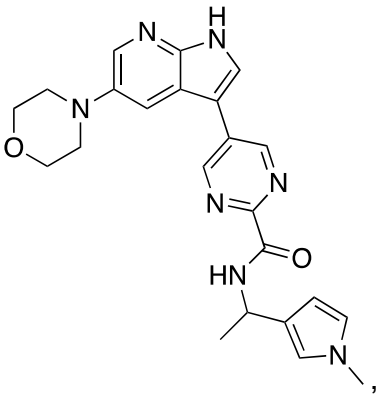
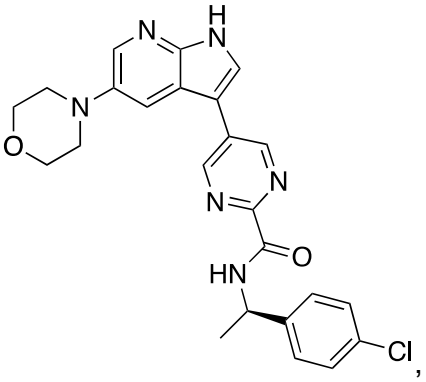

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

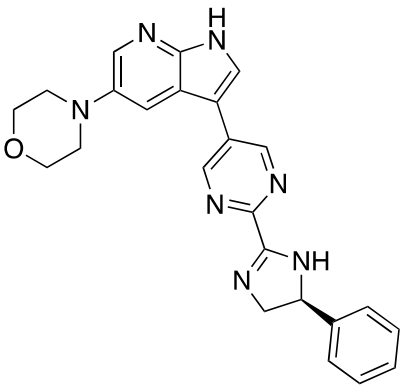
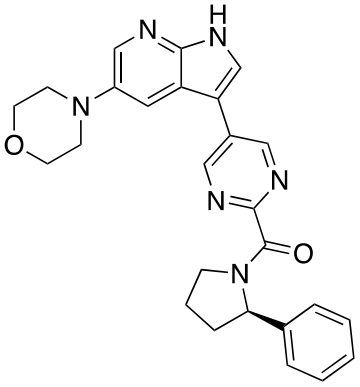
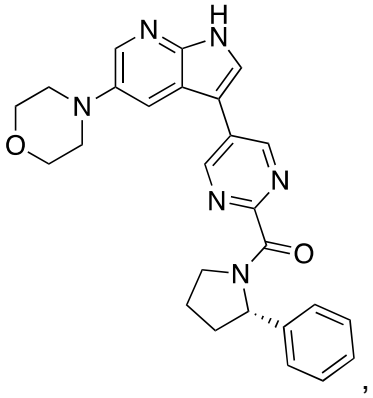
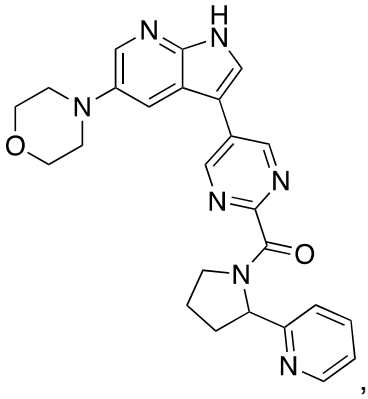
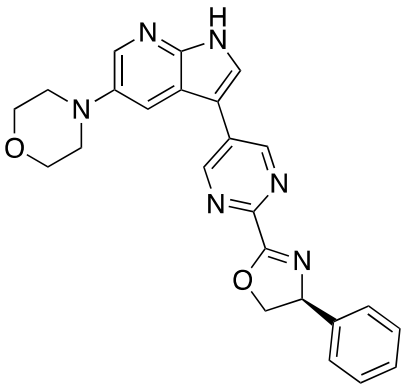
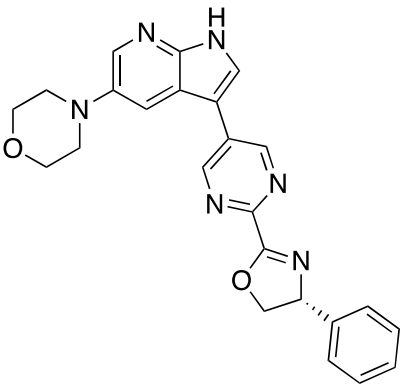
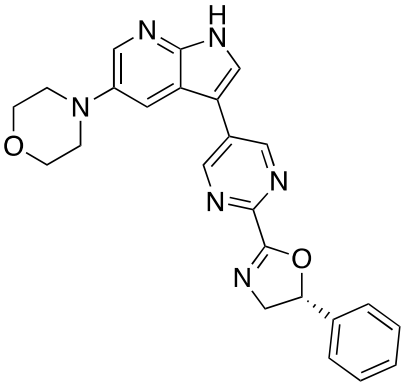
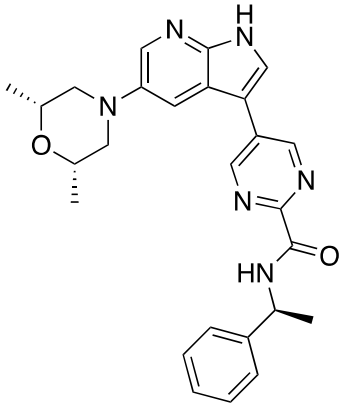
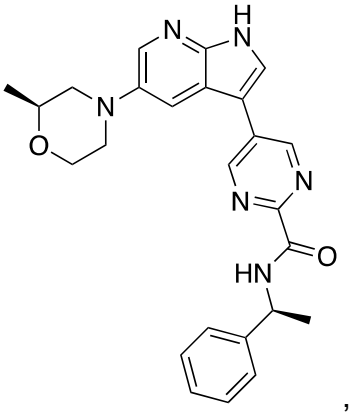
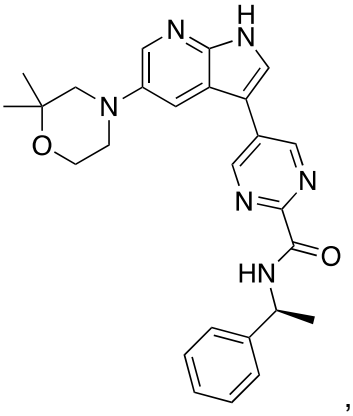
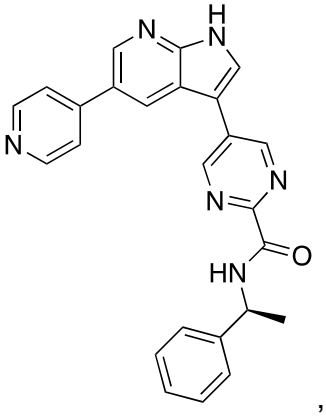
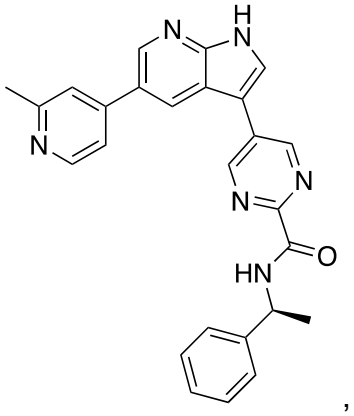

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

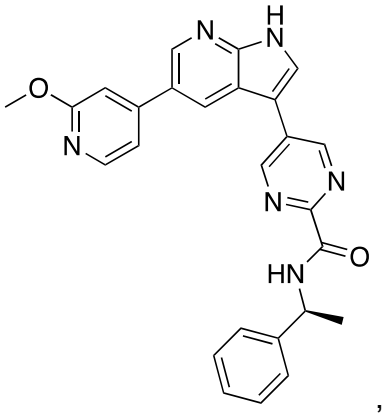
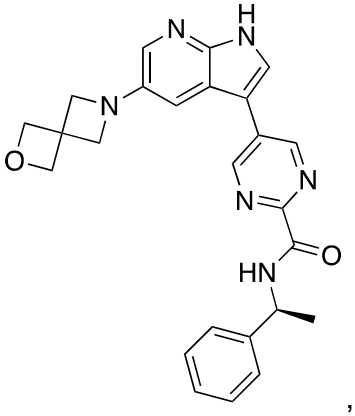
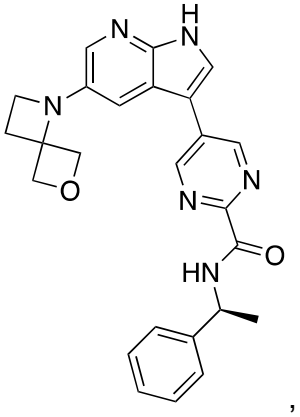
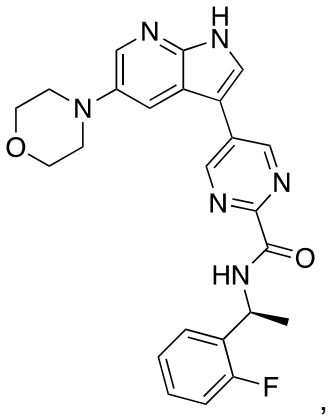
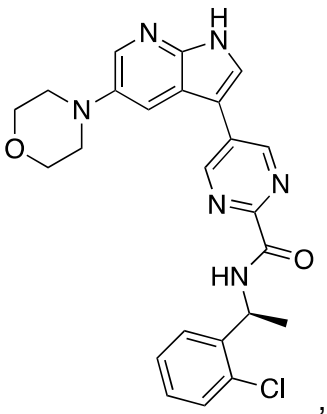
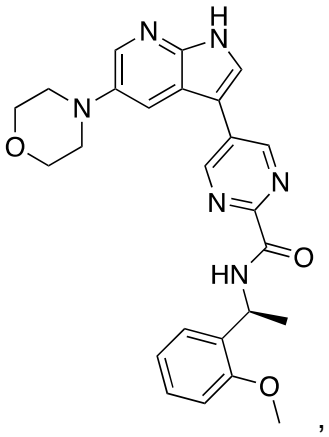
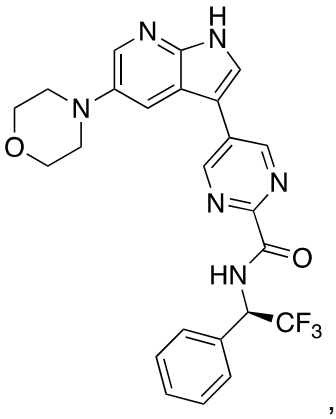
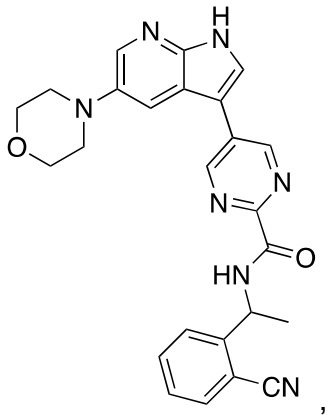
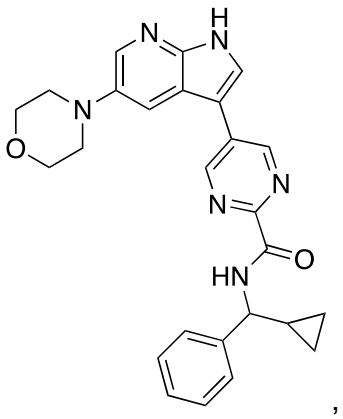
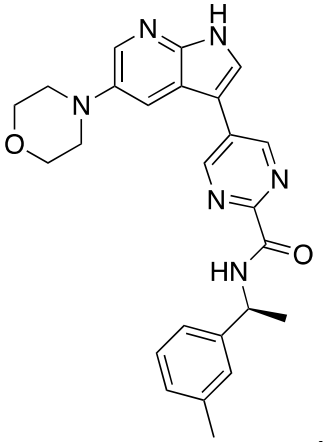
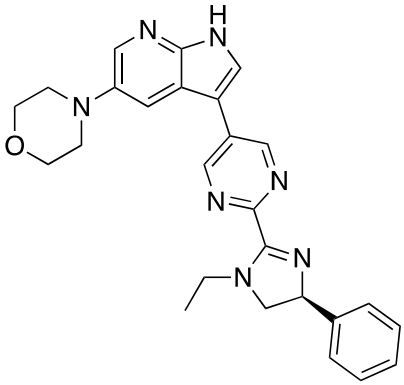
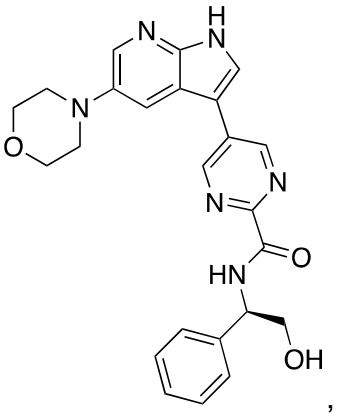

,

,

,

,

,

,

,

, e

, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

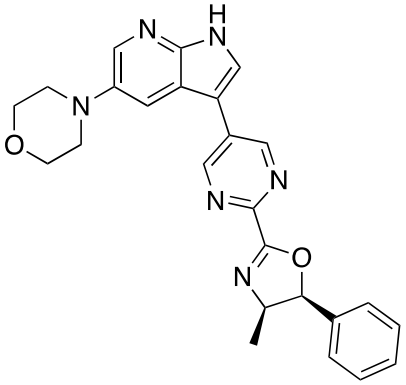
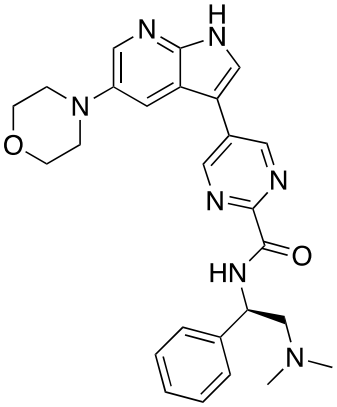
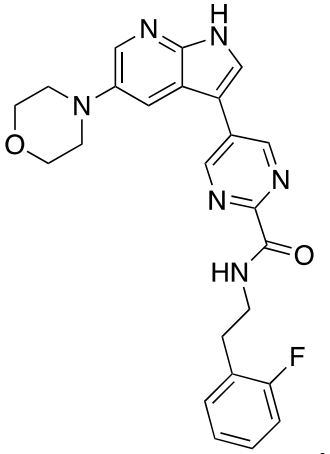
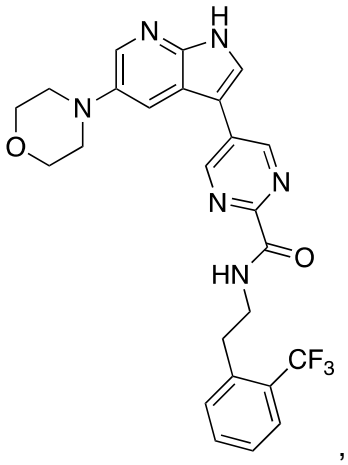
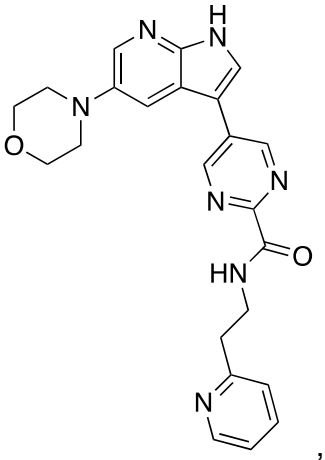
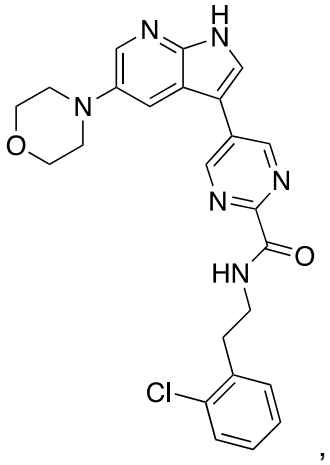
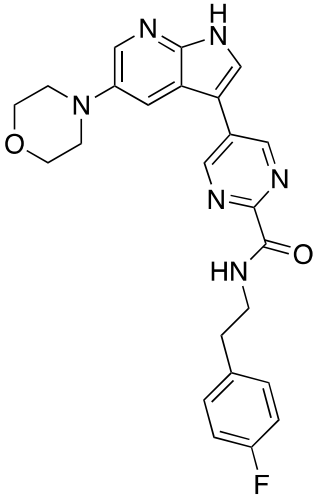
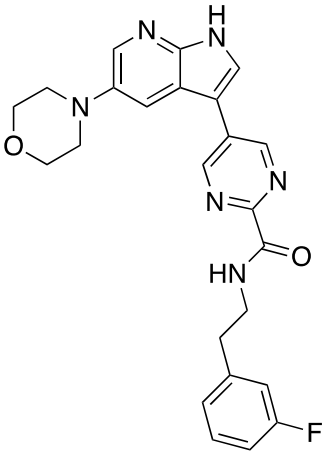
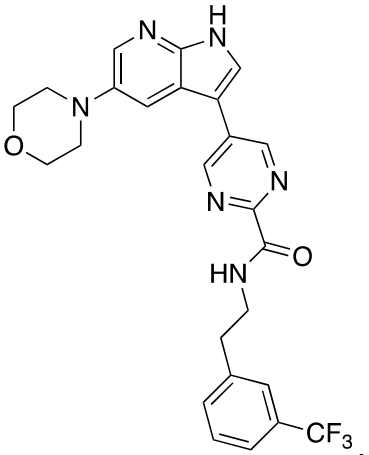
[0316] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:

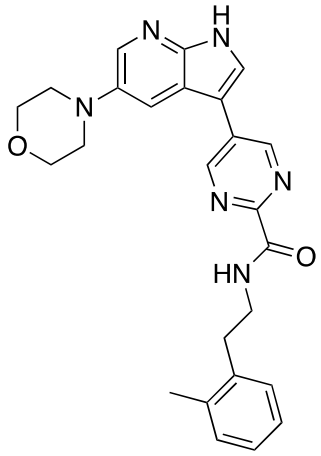
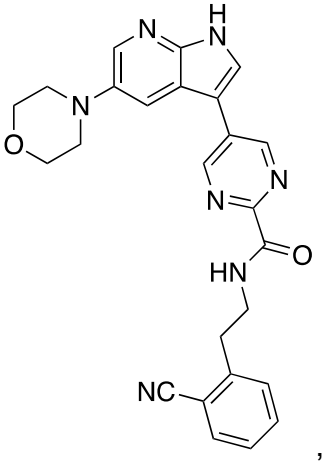
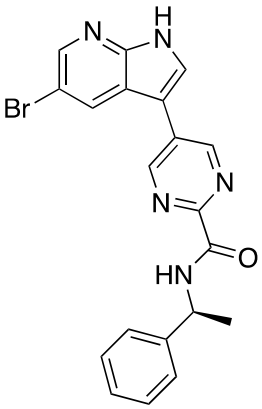
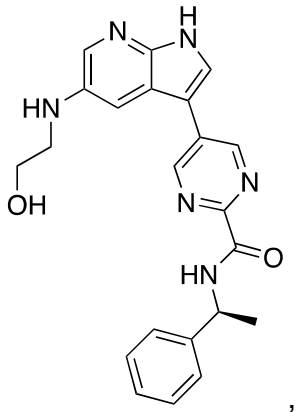

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

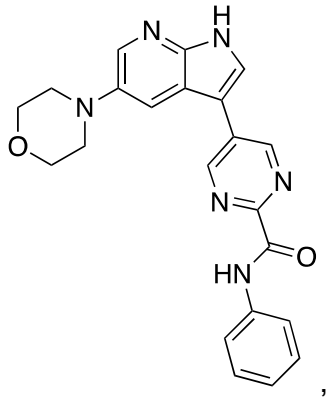
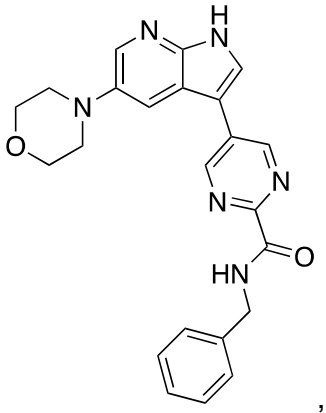
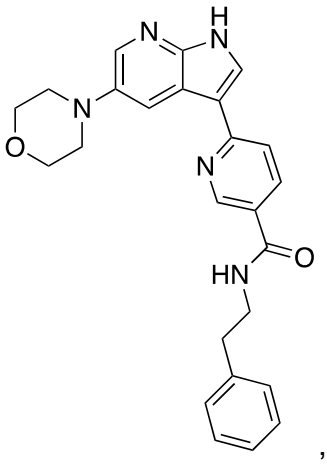

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

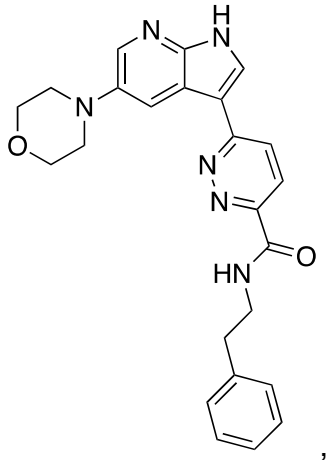
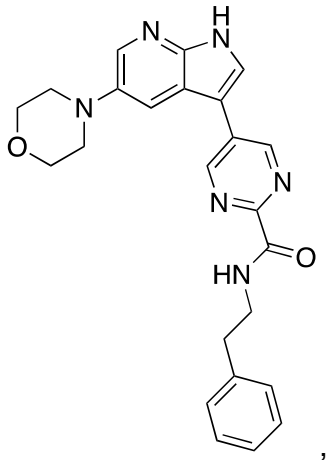

,

,

,

,

,

,

,

,

,

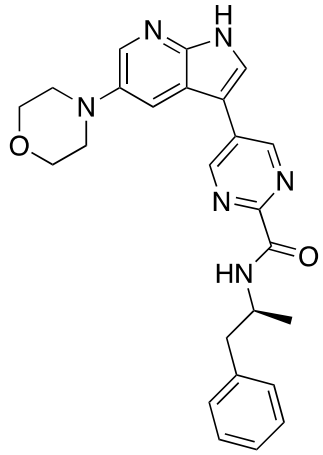
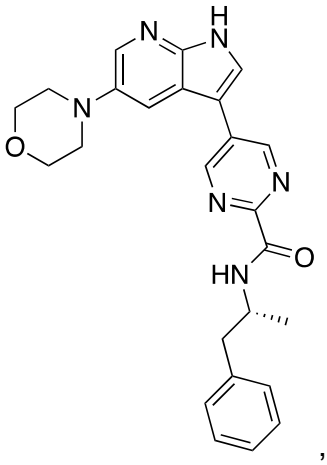
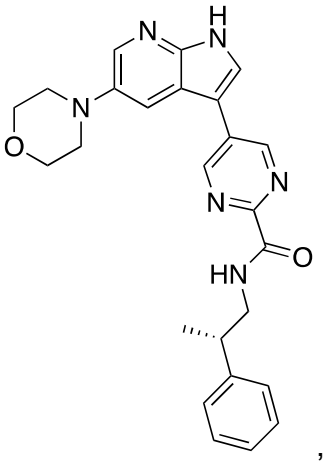
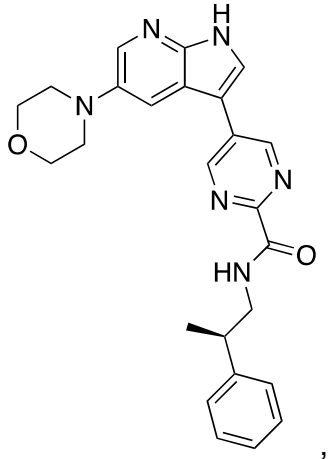
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0317] Em aspectos particulares, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:

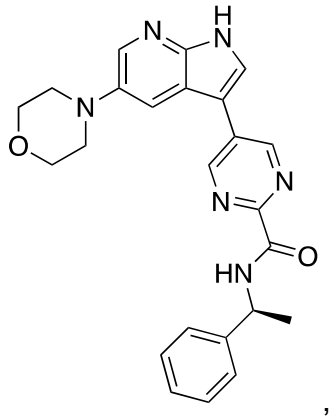
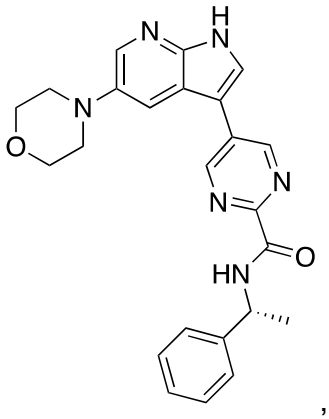
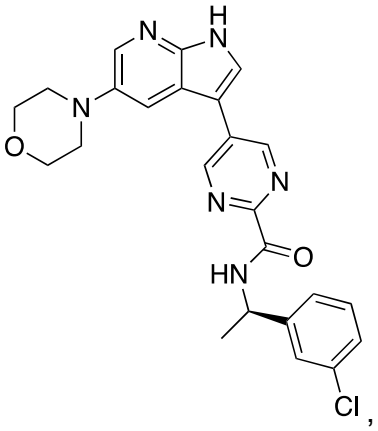
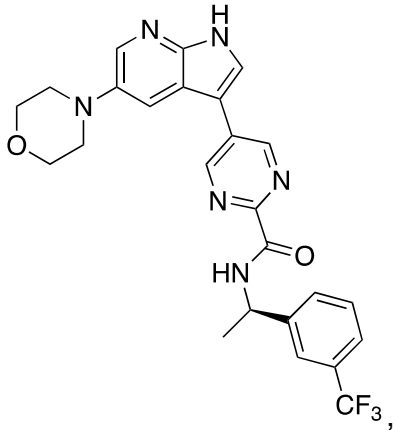
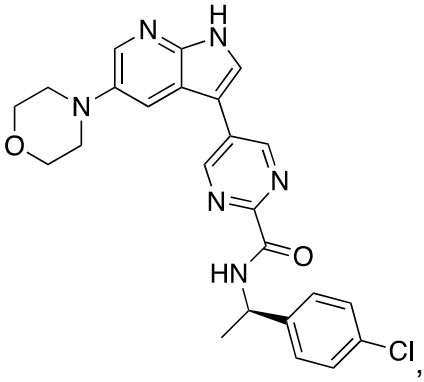





, e 
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

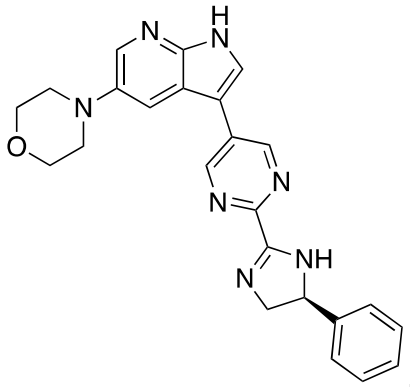
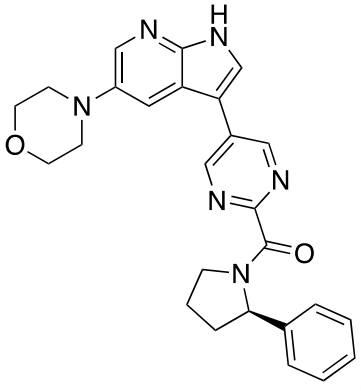
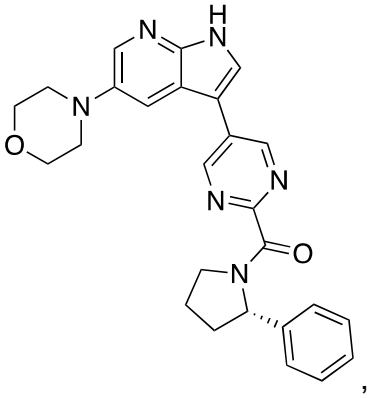
[0318] Em outros aspectos, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:

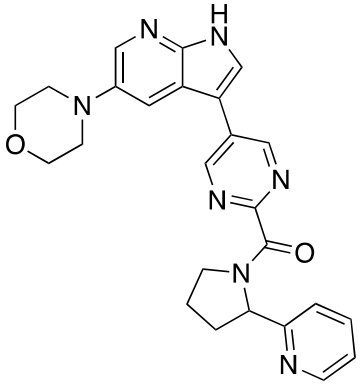
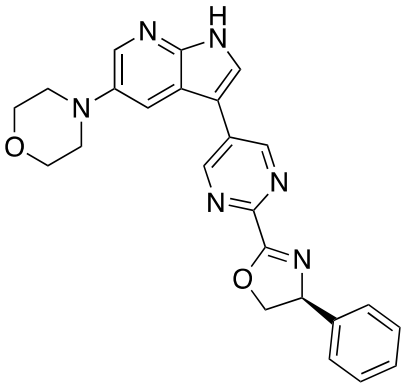
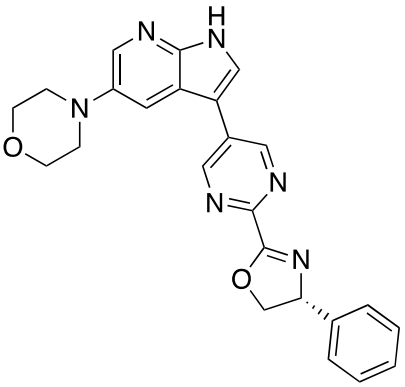
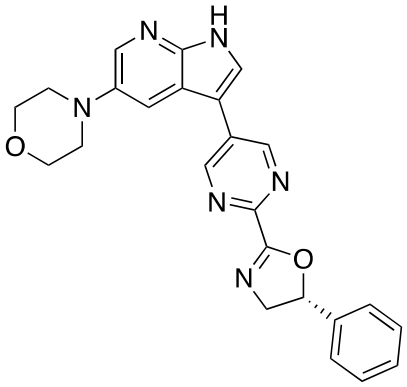

, 
, 
, e 
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0319] Em ainda outros aspectos, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:

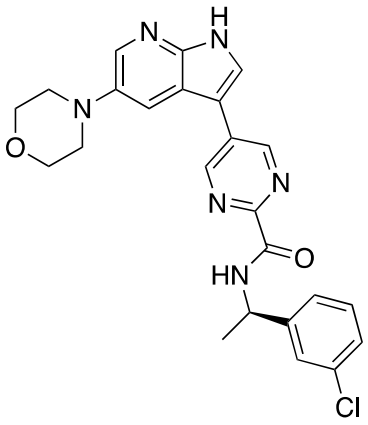
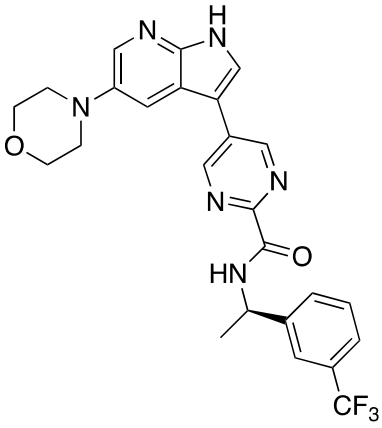
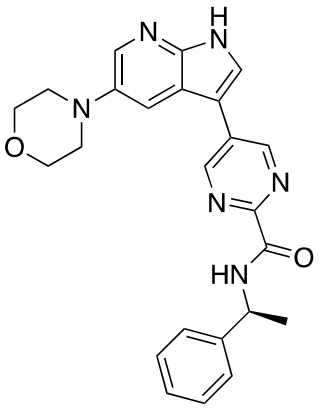

,

,

,

, e

, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

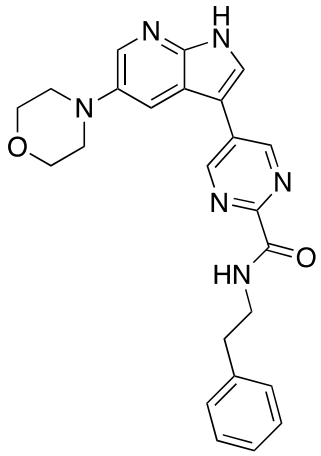
[0320] Em ainda outros aspectos, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:


,

,

,

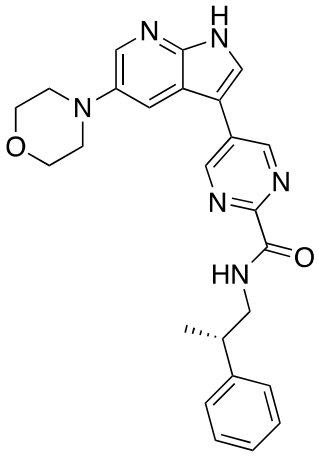

,

,


, e , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0321] Em ainda outros aspectos, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir de:


,

,

,



, e



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0322] Em certas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos aqui descritos e um diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0323] Métodos de Tratamento Exemplificativos

[0324] Os compostos aqui descritos são inibidores de ERK e, portanto, podem ser úteis para o tratamento de doenças em que a patologia subjacente é (pelo menos em parte) mediada por ERK. Essas doenças incluem câncer e outras doenças nas quais há um distúrbio de proliferação, apoptose ou diferenciação celular.

[0325] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um método para tratar câncer em um sujeito em necessidade de tratamento, compreendendo administrar ao sujeito qualquer um dos compostos aqui descritos, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Por exemplo, o câncer pode ser selecionado a partir de carcinoma (por exemplo, um carcinoma do endométrio, bexiga, mama, cólon (por exemplo, carcinomas colorretais, tal como adenocarcinoma do cólon e adenoma do cólon)), sarcoma (por exemplo, um sarcoma tal como o sarcoma de Kaposi, osteossarcoma, tumor de origem mesenquimal, por exemplo, fibrossarcoma ou habdomiossarcoma), câncer de rim, epiderme, fígado, pulmão (por exemplo, adenocarcinoma, câncer de pulmão de pequenas células e carcinomas de pulmão de não pequenas células), esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas (por exemplo,

carcinoma pancreático exócrino), estômago, colo do útero, tireoide, nariz, cabeça e pescoço, próstata e pele (por exemplo, carcinoma de células escamosas), cânceres de mama humanos (por exemplo, tumores de mama primários, câncer de mama de nódulo negativo, adenocarcinomas de ducto invasivo da mama, cânceres de mama não endometrioides), melanoma familiar e melanoma. Outros exemplos de cânceres que podem ser tratados com um composto da presente invenção incluem tumores hematopoiéticos de linhagem linfoide (por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica, linfoma de células B (tal como linfoma difuso de grandes células B), linfoma de células T, mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas e linfoma de Burkett; tumores hematopoiéticos de linhagem mieloide, por exemplo, leucemias mieloides agudas e crônicas, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica. Outros cânceres incluem um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou schwannoma; seminoma; teratocarcinoma; xeroderma pigmentoso; retinoblastoma; queratoctantoma; e câncer folicular da tireoide.

[0326] Em modalidades particulares, o câncer tratado é selecionado a partir de melanoma, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de pulmão de não pequenas células, câncer de fígado, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga e leucemia mieloide aguda.

[0327] Em alguns aspectos, o sujeito é um mamífero, por exemplo, um humano.

[0328] Ainda são descritos aqui métodos de inibição de ERK1 ou ERK2, ou ambos, em uma célula compreendendo colocar em contato a dita célula com qualquer um dos compostos descritos neste documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de modo que ERK1 ou ERK2 ou ambas as enzimas sejam

inibidas na dita célula. Por exemplo, a célula é uma célula cancerosa. Em modalidades preferenciais, a proliferação da célula é inibida ou a morte celular é induzida.

[0329] É ainda descrito neste documento um método para tratar uma doença tratável pela inibição de ERK em um paciente, compreendendo administrar ao paciente em necessidade reconhecida de tal tratamento, uma quantidade eficaz de qualquer um dos compostos descritos neste documento e / ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. As doenças tratáveis pela inibição de ERK incluem, por exemplo, cânceres e doenças inflamatórias e doenças de pele. Outras doenças exemplificativas incluem câncer de cólon, câncer gástrico, leucemia, linfoma, melanoma, câncer de pâncreas, câncer de bexiga, câncer de fígado, câncer de cabeça e pescoço, artrite reumatoide, psoríase e eczema.

[0330] Os métodos de tratamento da invenção compreendem administrar um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um sujeito em necessidade do mesmo. As modalidades individuais da invenção incluem métodos de tratamento de qualquer um dos distúrbios ou doenças mencionados acima pela administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um sujeito em necessidade de tratamento.

[0331] A composição farmacêutica ou combinação da presente invenção pode estar em dosagem unitária de cerca de 1 a 1000 mg de ingrediente(s) ativo(s) para um sujeito de cerca de 50 a 70 kg, ou cerca de 1 a 500 mg ou cerca de 1 a 250 mg ou cerca de 1 a 150 mg ou cerca de 0,5 a 100 mg, ou cerca de 1 a 50 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, a composição farmacêutica ou as combinações dos mesmos, depende da espécie do sujeito, do peso corporal, da idade e da condição individual, do distúrbio ou doença ou da gravidade da mesma a ser tratada. Um médico, clínico ou veterinário pode prontamente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos

necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso do distúrbio ou doença. As propriedades de dosagem citadas acima são demonstráveis em testes in vitro e in vivo usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações dos mesmos. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados in vitro na forma de soluções, por exemplo, soluções aquosas, e in vivo ou enteralmente, ou parentericamente, vantajosamente por via intravenosa, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem in vitro pode variar entre concentrações de cerca de $10^{\sim-9}$ molar e 10^{-3} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz in vivo pode variar dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1 e 500 mg / kg, entre cerca de 1 e 100 mg / kg ou entre cerca de 100 e 300 mg / kg.

[0332] Certas modalidades da presente invenção incluem um método para modular a atividade de ERK em um sujeito, compreendendo administrar ao sujeito um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Modalidades adicionais da presente invenção fornecem um método para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ERK em um sujeito em necessidade de tratamento, compreendendo administração ao sujeito o composto de fórmula (I), (II) ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outras modalidades da presente invenção fornecem um método de tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ERK, em um sujeito em necessidade de tratamento, compreendendo administrar um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o distúrbio ou doença é selecionados a partir de carcinomas com aberrações genéticas que ativam a atividade ERK. Esses incluem, mas não estão limitados a câncer.

[0333] A presente invenção também fornece o uso de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ERK1 ou ERK2.

[0334] Em algumas modalidades, um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ERK.

[0335] Ainda outras modalidades da presente invenção fornecem um composto de acordo com a Fórmula (I), (II) ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um medicamento.

[0336] Ainda outras modalidades da presente invenção abrangem o uso de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ERK.

[0337] Combinações Exemplificativas

[0338] Os compostos da presente invenção podem ser administrados conjuntamente ou simultaneamente com, ou antes ou depois, de um ou mais outros agentes terapêuticos. Os compostos da presente invenção podem ser administrados separadamente, pela mesma ou diferente via de administração, ou juntos na mesma composição farmacêutica que os outros agentes.

[0339] Em algumas modalidades, a invenção fornece um produto que compreende um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um outro agente terapêutico como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia. Em algumas dessas modalidades, a terapia é o tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK. Os produtos fornecidos como uma preparação combinada incluem uma composição compreendendo o composto da presente invenção e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) juntos na mesma composição farmacêutica, ou o composto da presente invenção e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) em forma separada, por exemplo, na forma de um kit. Em certas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro(s) agente(s) terapêutico(s). Opcionalmente, a composição farmacêutica pode compreender um excipiente farmaceuticamente aceitável, como descrito acima.

[0340] Em algumas modalidades, a invenção fornece um kit que compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas de tais modalidades, o kit compreende meios para reter separadamente as ditas composições, tal como um recipiente, garrafa dividida ou pacote de folha dividida. Um exemplo de tal kit é uma embalagem blister, como normalmente usada para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares.

[0341] O kit da invenção pode ser usado para administrar diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para administrar as composições separadas em diferentes intervalos de dosagem, ou para titular as composições separadas umas contra as outras. Para auxiliar a aderência ao tratamento, o kit da invenção tipicamente compreende instruções para administração. Nas terapias de combinação da invenção, o composto da invenção e o outro agente terapêutico podem ser fabricados e / ou formulados pelos mesmos fabricantes ou por fabricantes diferentes. Além disso, o composto da invenção e o outro agente terapêutico podem ser reunidos em uma terapia de combinação: (i) antes da liberação do produto de combinação para os médicos (por exemplo, no caso de um kit compreendendo o composto da invenção e o outro agente terapêutico); (ii) pelo próprio médico (ou sob a orientação do médico) pouco antes da administração; (iii) no próprio paciente, por exemplo, durante a administração sequencial do composto da invenção e do outro agente terapêutico. Consequentemente, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK, em que o medicamento é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção também

fornece o uso de outro agente terapêutico para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK, em que o medicamento é administrado com um composto da presente invenção. A invenção também fornece um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK, em que o composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção também fornece outro agente terapêutico para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK, em que o outro agente terapêutico é preparado para administração com um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A invenção também fornece um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK, em que o composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com outro agente terapêutico. A invenção também fornece outro agente terapêutico para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pela inibição de ERK, em que o outro agente terapêutico é administrado com um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A invenção também fornece o uso de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o tratamento de uma doença ou condição mediada por ERK, em que o paciente foi previamente (por exemplo, dentro de 24 horas) tratado com outro agente terapêutico. A invenção também fornece o uso de outro agente terapêutico para o tratamento de uma doença ou condição mediada por ERK, em que o paciente foi previamente (por exemplo, dentro de 24 horas) tratado com um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0342] Em algumas modalidades, o outro agente terapêutico é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, antiproliferativo, quimioterápico, agente

radioterápico, imunossupressor, anticâncer, agente citotóxico ou inibidor de quinase diferente de um composto da presente invenção, ou sal do mesmo. Outros exemplos de agentes que podem ser administrados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, um inibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-lg, anticorpos selecionados a partir de anti-iCAM-3, receptor anti-IL-2 , anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86 e anticorpo monoclonal OKT3, agentes que bloqueiam a interação entre CD40 e gp39, proteínas de fusão construídas a partir de CD40 e gp39, inibidores da função de NF-kappa B, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, esteroides, compostos de ouro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inibidores de TNF-a, anticorpos anti-TNF ou receptor solúvel de TNF, rapamicina, inibidores de mTOR, leflunimida, inibidores da ciclooxigenase-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, gencitabina, citosina arabinosídeo, podofilotoxina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, melfalano, vinblastina, vincristina, leurosidina, epotilona, vindesina, leurosina, inibidor de B-Raf, inibidor de MEK, inibidor de PI3K, inibidor de HSP90, inibidor de CDK1, inibidor de CDK2, inibidor de CDK4, inibidor de CDK5, inibidor de CDK6, inibidor de CDK7, inibidor de CDK8, inibidor de CDK9, inibidor de EGFR, inibidor de FGFR, inibidor de PDGFR, inibidor de Her2 neu, inibidor de FLT3, Antagonistas de andrógeno, glicocorticoide e receptores de proterona, inibidor de S O, inibidor de WNT, inibidor de Bel, inibidor de IAP, inibidor de cl, inibidor de MD 2, inibidor de p52, inibidores de proteossoma (Velcade), ou derivados dos mesmos.

[0343] Em algumas modalidades, um composto da presente invenção também pode ser usado em combinação com outros agentes, por exemplo, um inibidor de proteína quinase adicional que é ou não um composto da invenção, para o

tratamento de um distúrbio associado à proteína quinase em um sujeito. Pelo termo “combinação” entende-se uma combinação fixa em uma forma de unidade de dosagem, ou um kit de partes para a administração combinada onde um composto da presente invenção e um parceiro de combinação podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo que permitem especialmente que os parceiros de combinação mostrem um efeito cooperativo, por exemplo, sinérgico, ou qualquer combinação dos mesmos.

[0344] Os compostos da invenção podem ser administrados, simultaneamente ou sequencialmente, com um agente anti-inflamatório, antiproliferativo, quimioterápico, imunossupressor, anticâncer, agente citotóxico ou inibidor de quinase diferente de um composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outros exemplos de agentes que podem ser administrados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, um inibidor de CDK, um inibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-lg, anticorpos selecionados a partir de anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86 e anticorpo monoclonal OKT3, agentes que bloqueiam a interação entre CD40 e gp39, proteínas de fusão construídas a partir de CD40 e gp39, inibidores da função NF-kappa B, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, esteroides, compostos de ouro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inibidores de TNF-ct, anticorpos anti-TNF ou receptor de TNF solúvel, rapamicina, leflunimida, inibidores da ciclooxigenase-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5- fluorouracil, 6-mercaptopurina, gencitabina, citosina arabinosídeo, podofilotoxina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, melfalano, vinblastina, vincristina, leurosidina, epotilona, vindesina, leurosina ou derivados dos mesmos.

[0345] Um composto da invenção e qualquer agente adicional podem ser

formulados em formas de dosagem separadas. Alternativamente, para diminuir o número de formas de dosagem administradas a um paciente, o composto da invenção e qualquer agente adicional podem ser formulados juntos em qualquer combinação. Por exemplo, o composto do inibidor da invenção pode ser formulado em uma forma de dosagem e o agente adicional pode ser formulado junto em outra forma de dosagem. Quaisquer formas de dosagem separadas podem ser administradas ao mesmo tempo ou em momentos diferentes.

[0346] Alternativamente, uma composição desta invenção pode compreender um agente adicional como aqui descrito. Cada componente pode estar presente em composições individuais, composições de combinação ou em uma única composição.

[0347] Composições Farmacêuticas e Administração das Mesmas

[0348] As composições e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para tratar um indivíduo em necessidade de tratamento. Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero, tal como um ser humano ou um mamífero não humano. Quando administrado a um animal, tal como um ser humano, a composição ou o composto é preferencialmente administrado como uma composição farmacêutica compreendendo, por exemplo, um composto descrito e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0349] Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, soluções aquosas tal como água ou solução salina fisiologicamente tamponada ou outros solventes ou veículos tais como glicóis, glicerol, óleos tais como óleo de oliva ou ésteres orgânicos injetáveis. Em modalidades preferenciais, quando tais composições farmacêuticas são para administração humana, particularmente para vias de administração invasivas (ou seja, vias, tais como injeção ou implantação, que contornam o transporte ou difusão através de uma barreira epitelial), a solução aquosa é livre de pirogênios, ou substancialmente livre de pirogênios. Os excipientes podem ser escolhidos, por exemplo, para efetuar a

liberação retardada de um agente ou para direcionar seletivamente uma ou mais células, tecidos ou órgãos. A composição farmacêutica pode estar na forma de unidade de dosagem, tal como comprimido, cápsula (incluindo cápsula polvilhada e cápsula de gelatina), grânulo, liófilo para reconstituição, pó, solução, xarope, supositório, injeção ou similares. A composição também pode estar presente em um sistema de entrega transdérmica, por exemplo, um emplastro para a pele. A composição também pode estar presente em uma solução adequada para administração tópica, tal como uma pomada ou creme.

[0350] Um carreador farmaceuticamente aceitável pode conter agentes fisiologicamente aceitáveis que atuam, por exemplo, para estabilizar, aumentar a solubilidade ou aumentar a absorção de um composto, tal como um composto da invenção. Tais agentes fisiologicamente aceitáveis incluem, por exemplo, carboidratos tais como glicose, sacarose ou dextranos, antioxidantes tais como ácido ascórbico ou glutationa, agentes quelantes, proteínas de baixo peso molecular ou outros estabilizadores ou excipientes. A escolha de um carreador farmaceuticamente aceitável, incluindo um agente fisiologicamente aceitável, depende, por exemplo, da via de administração da composição. A preparação da composição farmacêutica pode ser um sistema de entrega de fármaco autoemulsificante ou um sistema de entrega de fármaco auto-microemulsificante. A composição farmacêutica (preparação) também pode ser um lipossoma ou outra matriz polimérica, que pode ter incorporado nela, por exemplo, um composto da invenção. Os lipossomas, por exemplo, que compreendem fosfolipídios ou outros lipídios, são carreadores não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis e metabolizáveis que são relativamente simples de preparar e administrar.

[0351] A frase “farmaceuticamente aceitável” é empregada neste documento para se referir aos compostos, materiais, composições e / ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico sensato, adequados para uso em

contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excessos de toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação proporcional a uma relação risco / benefício razoável.

[0352] A frase “carreador farmaceuticamente aceitável”, tal como aqui utilizada, significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um enchimento líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante. Cada carreador deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como etil oleato e etil laurato; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênios; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) etil álcool; (20) soluções de tampão fosfato; e (21) outras substâncias não tóxicas compatíveis empregues em formulações farmacêuticas.

[0353] Uma composição farmacêutica (preparação) pode ser administrada a um sujeito por qualquer uma de uma série de vias de administração, incluindo, por exemplo, oralmente (por exemplo, poções como em soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas, comprimidos, cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), bolus, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua); absorção através da mucosa oral (por exemplo, de forma sublingual); por via anal, retal ou vaginal (por

exemplo, como um pessário, creme ou espuma); parenteral (incluindo intramuscular, intravenosa, subcutânea ou intratecal como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril); por via nasal; intraperitoneal; subcutânea; transdérmica (por exemplo, como um emplastro aplicado na pele); e tópica (por exemplo, tal como um creme, pomada ou aspersão aplicada na pele, ou como colírio). O composto também pode ser formulado para inalação. Em certas modalidades, um composto pode ser simplesmente dissolvido ou suspenso em água estéril. Detalhes de vias de administração apropriadas e composições adequadas para as mesmas podem ser encontrados, por exemplo, nas Patentes U.S. Nos. 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 e 4.172.896, bem como nas patentes citadas nas mesmas.

[0354] As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material carreador para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro a ser tratado e do modo particular de administração. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material carreador para produzir uma forma de dosagem única será geralmente aquela quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, de cem por cento, esta quantidade variará de cerca de 1 por cento a cerca de noventa e nove por cento do ingrediente ativo, preferencialmente de cerca de 5 por cento a cerca de 70 por cento, mais preferencialmente de cerca de 10 por cento a cerca de 30 por cento.

[0355] Os métodos de preparação dessas formulações ou composições incluem a etapa de associar um composto ativo, tal como um composto da invenção, com o carreador e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas associando uniformemente e intimamente um composto da presente invenção com carreadores líquidos, ou carreadores sólidos finamente

divididos, ou ambos, e então, se necessário, moldando o produto.

[0356] As formulações da invenção adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), hóstias, pílulas, comprimidos, pastilhas (usando uma base flavorizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto), liófilo, pós, grânulos, ou como uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou de água em óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e / ou como enxaguatórios bucais e similares, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. As composições ou os compostos também podem ser administrados como bolus, eletuário ou pasta.

[0357] Para preparar formas de dosagem sólidas para administração oral (cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e / ou qualquer um dos seguintes: (1) enchimentos ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e / ou ácido silícico; (2) ligantes, tais como, por exemplo, carboximetil celulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e / ou acácia; (3) umectantes tais como glicerol; (4) agentes desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; (5) agentes retardadores de solução tais como parafina; (6) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes molhantes tais como, por exemplo, cetil álcool e monoestearato de glicerol; (8) absorventes tais como caulim e argila bentonita; (9) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurel sulfato de sódio e misturas dos mesmos; (10) agentes complexantes tais como

ciclodextrinas modificadas e não modificadas; e (11) agentes corantes. No caso de cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponantes. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizadas como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura usando excipientes como lactose ou açúcares do leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

[0358] Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados usando ligante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropil metil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetil celulose de sódio reticulada), agente de superfície ativa ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos moldando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

[0359] Os comprimidos e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas, tais como drágeas, cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente marcados ou preparados com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles também podem ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo, usando, por exemplo, hidroxipropil metil celulose em proporções variáveis para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e / ou microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

Estas composições também podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem ser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições de incorporação que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo também pode estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes descritos acima.

[0360] As formas de dosagem líquidas úteis para administração oral incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, liófilos para reconstituição, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, ciclodextrinas e seus derivados, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como etil álcool, isopropil álcool, etil carbonato, etil acetato, benzil álcool, benzil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleo de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, rícino e gergelim), glicerol, tetrahidrofuril álcool, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas dos mesmos.

[0361] Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçantes, flavorizantes, corantes, perfumantes e conservantes.

[0362] As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, isoestearil álcoois etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas dos mesmos.

[0363] As formulações das composições farmacêuticas para administração retal, vaginal ou uretral podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado pela mistura de um ou mais compostos ativos com um ou mais excipientes

ou carreadores não irritantes adequados compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou um salicilato, e que é sólido em temperatura ambiente, mas líquido em temperatura corporal e, portanto, derreterá no reto ou na cavidade vaginal e liberará o composto ativo.

[0364] As formulações das composições farmacêuticas para administração à boca podem ser apresentadas como um enxaguatório bucal, ou uma aspersão oral, ou uma pomada oral.

[0365] Alternativa ou adicionalmente, as composições podem ser formuladas para entrega por meio de um cateter, stent, fio ou outro dispositivo intraluminal. A entrega por meio de tais dispositivos pode ser especialmente útil para entrega na bexiga, uretra, ureter, reto ou intestino.

[0366] As formulações que são adequadas para administração vaginal também incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de aspersão contendo carreadores que são conhecidos na técnica como apropriados.

[0367] As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica incluem pós, aspersões, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. O composto ativo pode ser misturado em condições estéreis com um carreador farmaceuticamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que possam ser necessários.

[0368] As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas dos mesmos.

[0369] Os pós e aspersões podem conter, além de um composto ativo, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas dessas substâncias. As aspersões podem conter adicionalmente propelentes usuais, tais como clorofluorohidrocarbonos e

hidrocarbonos voláteis não substituídos, tais como butano e propano.

[0370] Os emplastros transdérmicos têm a vantagem adicional de fornecer entrega controlada de um composto da presente invenção ao corpo. Essas formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo-se ou dispersando-se o composto ativo no meio apropriado. Os intensificadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada fornecendo uma membrana de controle de taxa ou dispersando o composto em uma matriz polimérica ou gel.

[0371] As formulações oftálmicas, pomadas, pós, soluções oftálmicas e similares também estão considerados como estando dentro do escopo desta invenção. A formulações oftálmicas exemplificativas são descritas nas Publicações U.S. Nos. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 e 2005/004074; e Patente U.S. No. 6.583.124, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Se desejado, as formulações oftálmicas líquidas têm propriedades similares às dos fluidos lacrimais, humor aquoso ou humor vítreo ou são compatíveis com tais fluidos.

[0372] As frases “administração parenteral” e “administrado parenteralmente”, tal como aqui utilizadas, significam modos de administração diferentes da administração enteral e tópica, geralmente por injeção e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinhal e intraesternal.

[0373] As composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais compostos ativos em combinação com uma ou mais soluções aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmaceuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, solutos que tornam

a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes de suspensão ou espessamento.

[0374] Exemplos de carreadores aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregues nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e similares) e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como etil oleato. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

[0375] Estas composições também podem conter adjuvantes, tais como conservantes, agentes molhantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e similares nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tal como monoestearato de alumínio e gelatina.

[0376] Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito de um fármaco, é desejável retardar a absorção do fármaco por injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então de sua taxa de dissolução, a qual, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco administrada por via parenteral é conseguida dissolvendo-se ou suspendendo-se o fármaco em um veículo oleoso.

[0377] As formas de depósito injetáveis são feitas formando matrizes microencapsuladas dos compostos em questão em polímeros biodegradáveis, tais

como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de fármaco para polímero e da natureza do polímero particular empregue, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações de depósito injetáveis também são preparadas aprisionando-se o fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido corporal.

[0378] Para uso nos métodos desta invenção, os compostos ativos podem ser dados por si só ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1% a cerca de 99,5% (mais preferencialmente, cerca de 0,5% a cerca de 90,0%) do ingrediente ativo em combinação com um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0379] Incorporação por Referência

[0380] Todas as publicações e patentes aqui mencionadas são incorporadas neste documento por referência em sua totalidade, como se cada publicação ou patente individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência. Em caso de conflito, o presente pedido, incluindo quaisquer definições aqui, prevalecerá.

[0381] Equivalentes

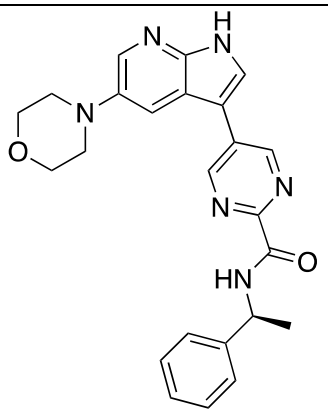
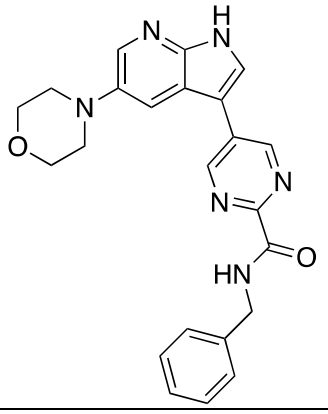
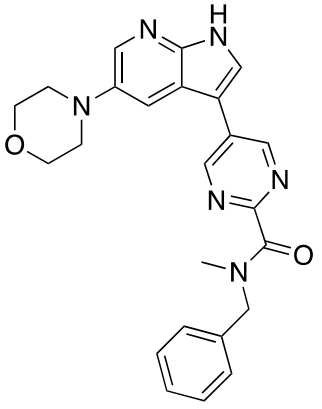
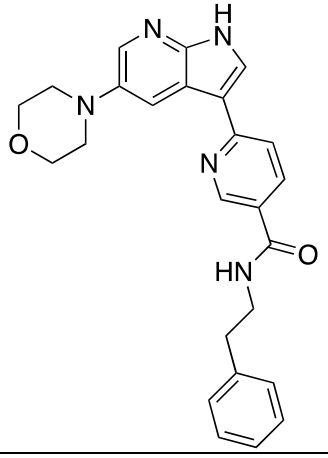
[0382] Embora modalidades específicas da invenção em questão tenham sido discutidas, a especificação acima é ilustrativa e não restritiva. Muitas variações da invenção tornar-se-ão evidentes para os versados na técnica após a revisão desta especificação e das reivindicações abaixo. O escopo completo da invenção deve ser determinado por referência às reivindicações, juntamente com seu escopo completo de equivalentes, e a especificação, juntamente com tais variações.

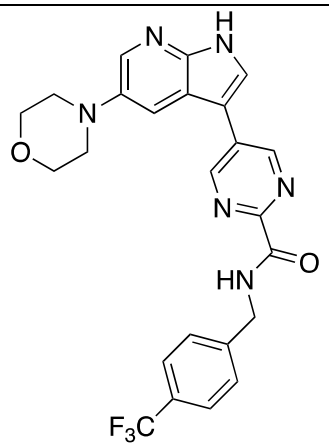
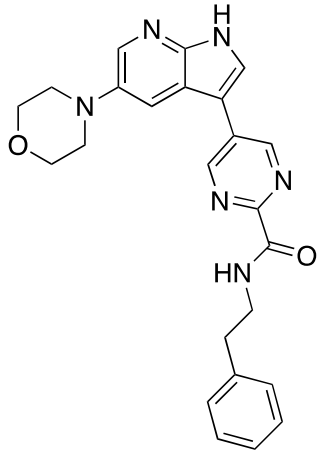
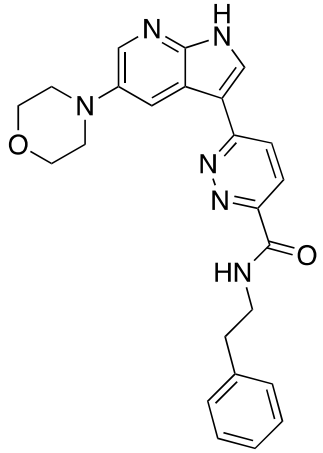
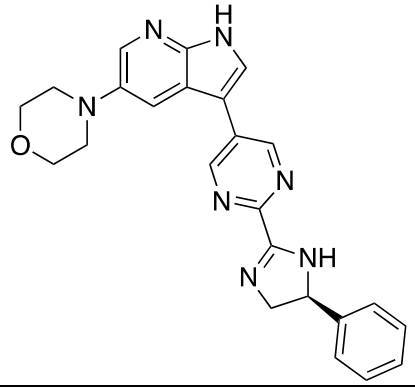
[0383] Exemplificação

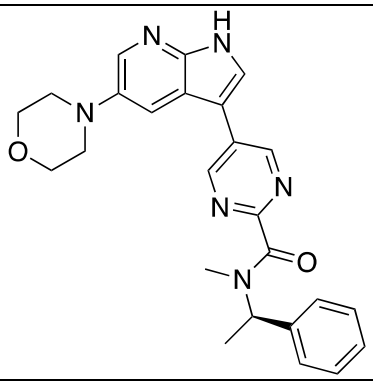
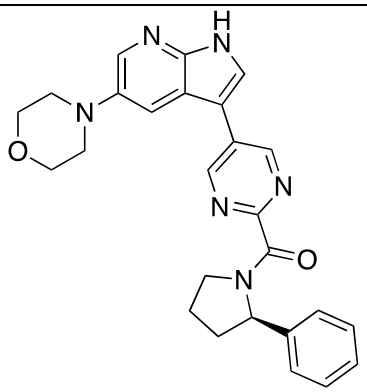
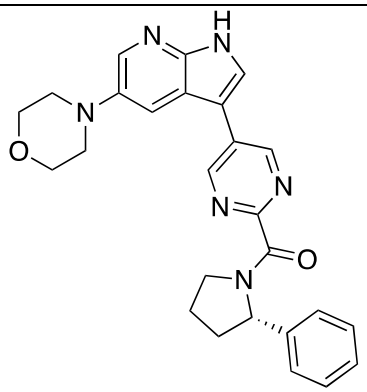
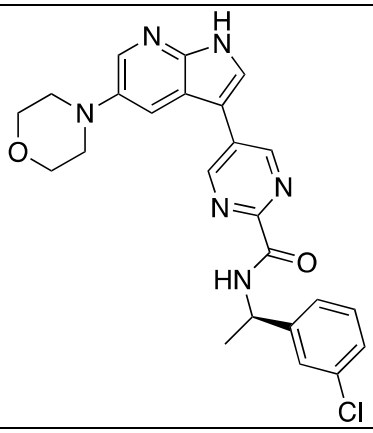
[0384] Protocolos Sintéticos

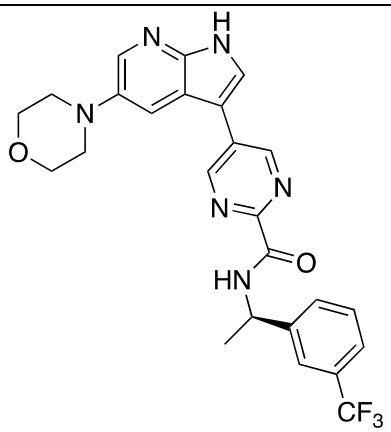
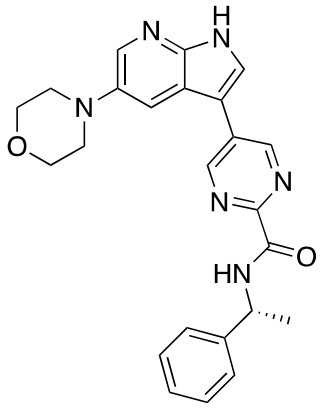
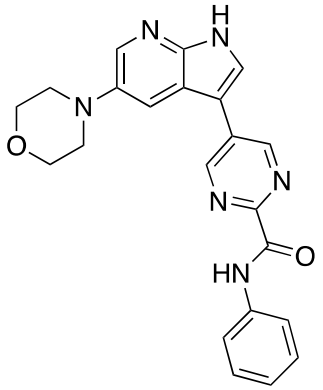
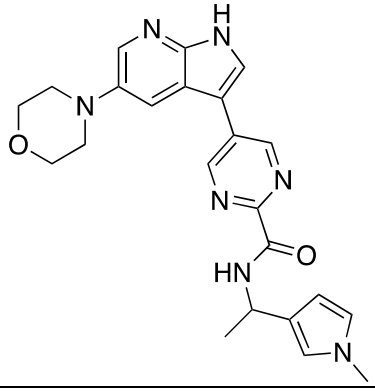
[0385] Tabela 2.

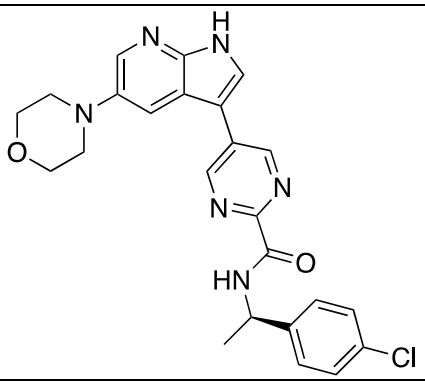
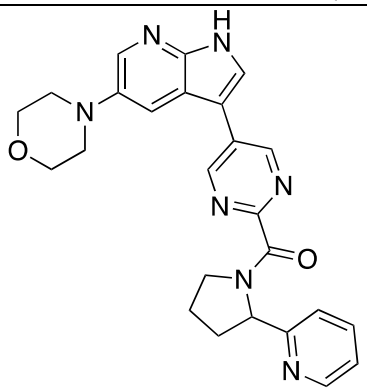
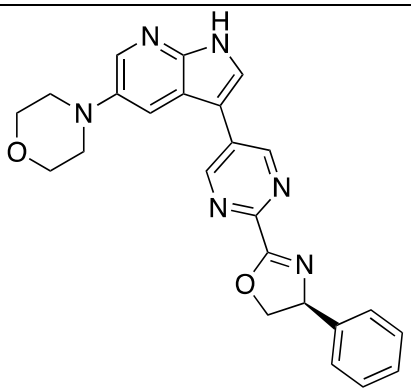
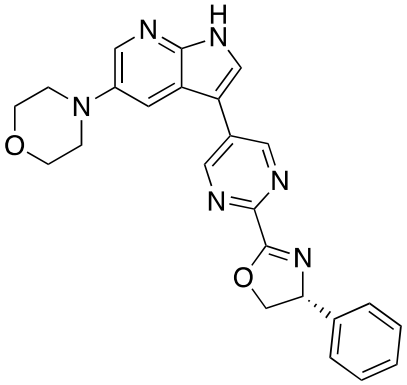
Composto No.	Estrutura

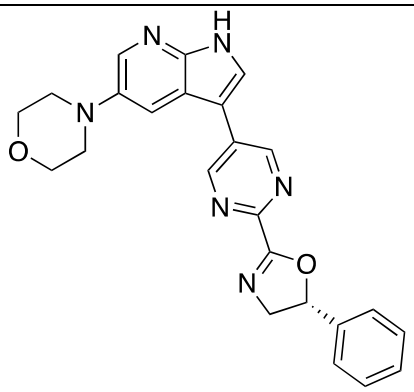
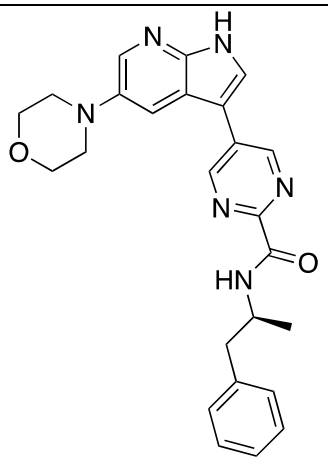
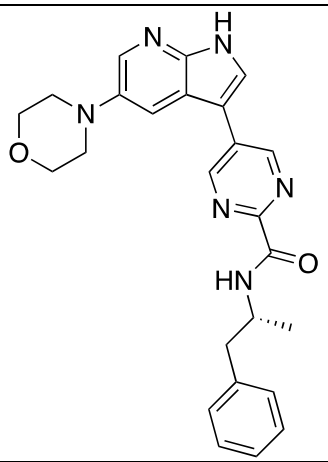
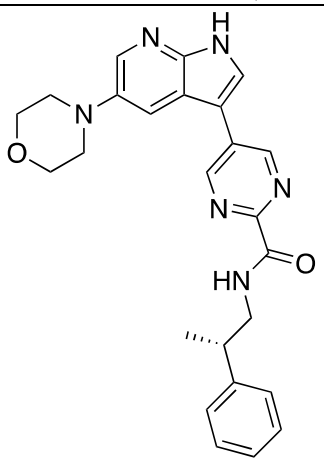
6	
7	
8	
9	

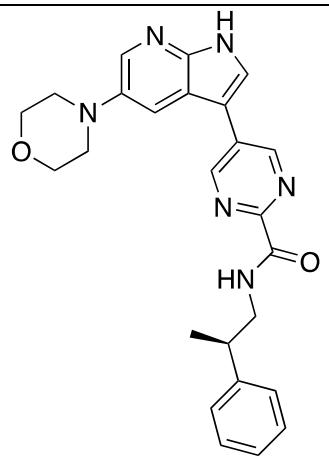
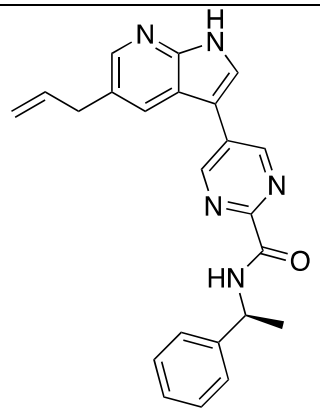
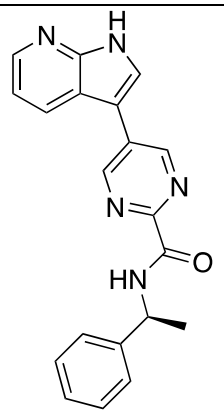
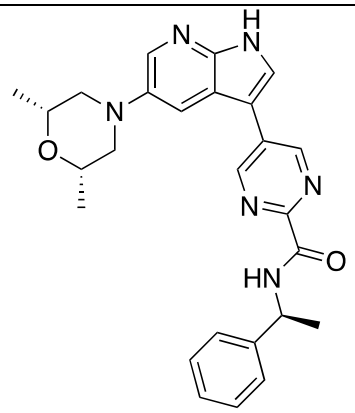
10	
11	
13	
15	

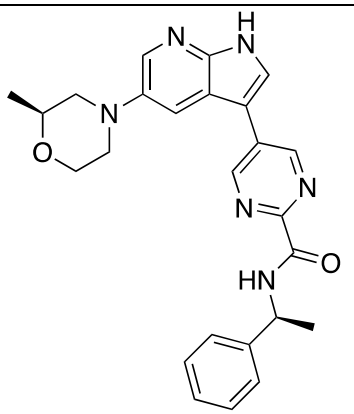
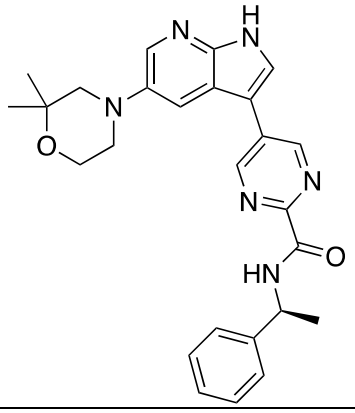
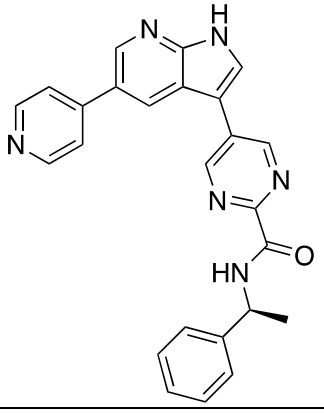
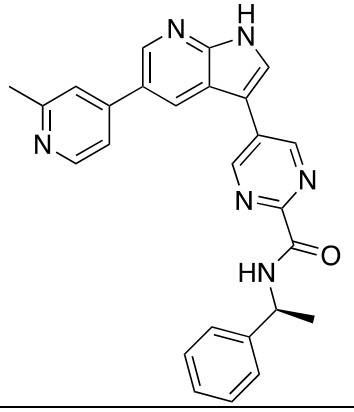
17	
18	
19	
20	

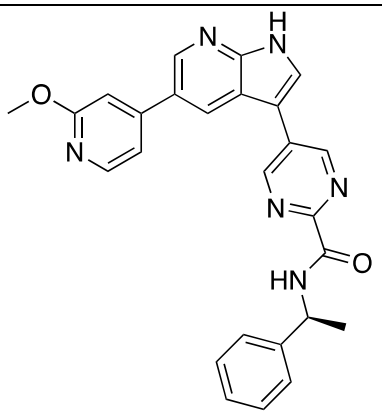
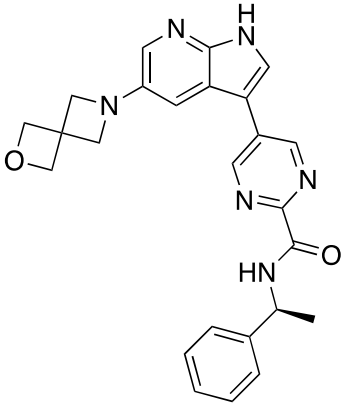
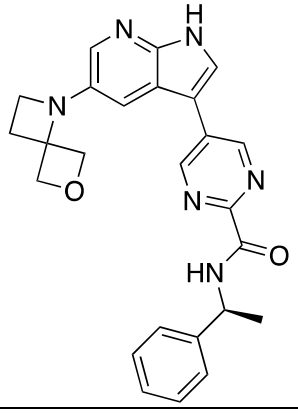
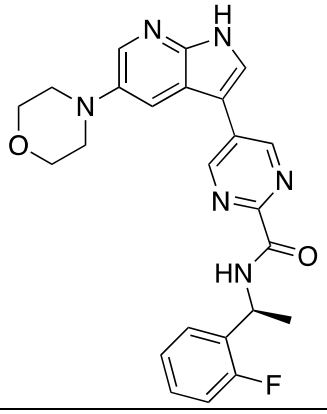
21	
22	
23	
24	

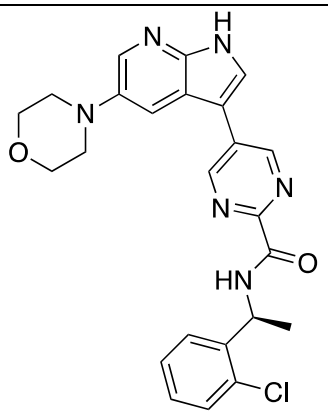
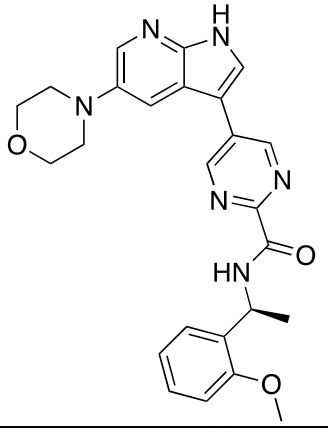
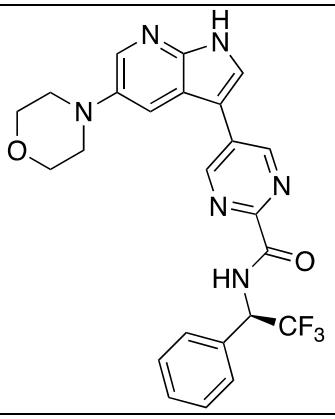
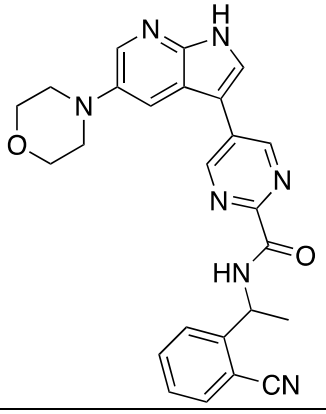
25	
26	
27	
28	

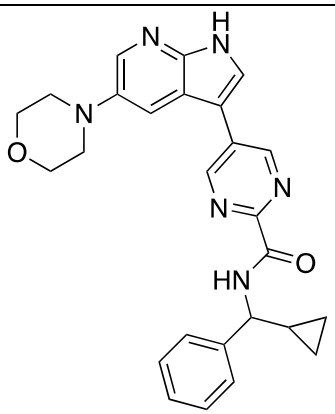
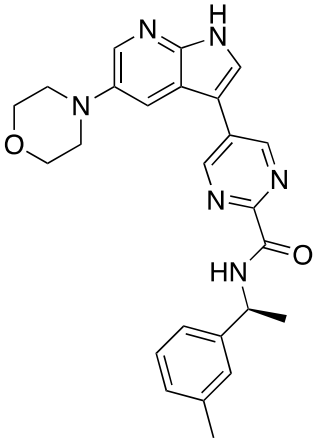
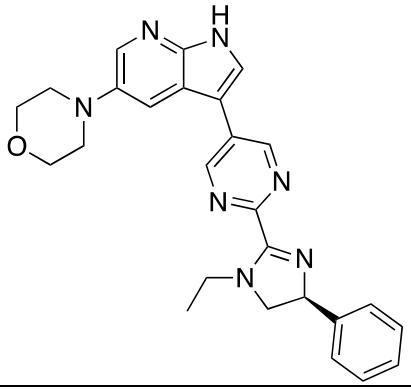
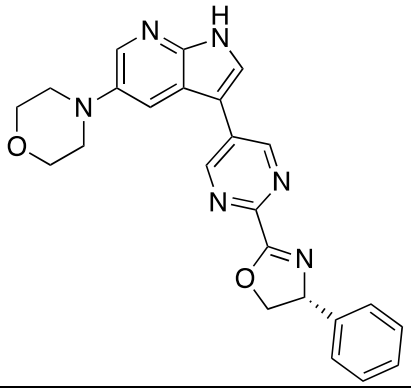
29	
30	
31	
32	

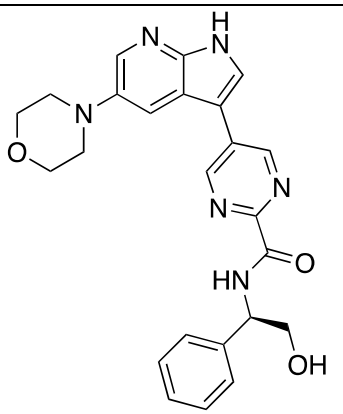
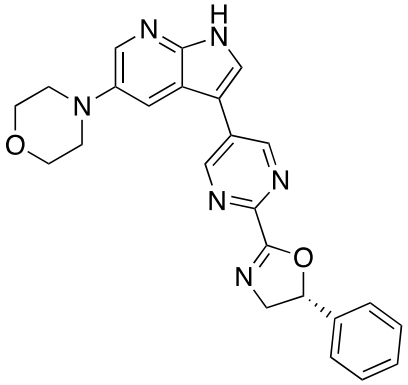
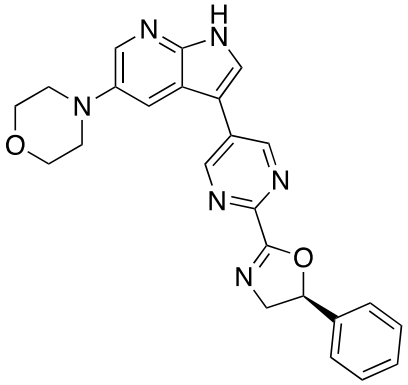
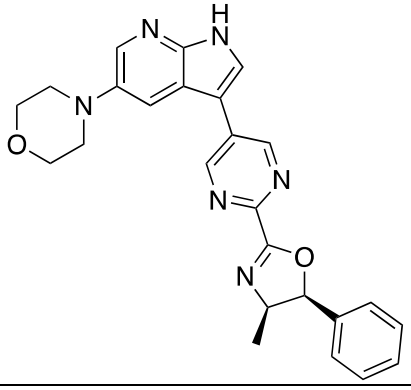
33	
34	
35	
36	

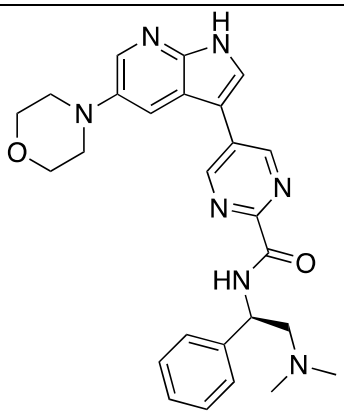
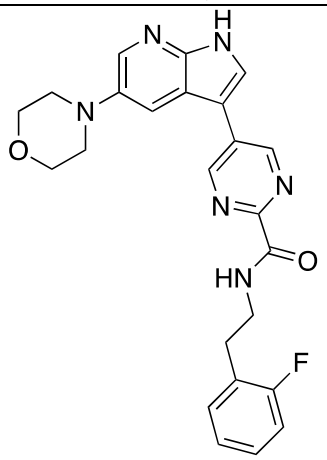
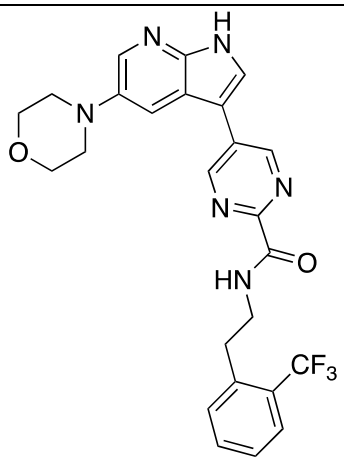
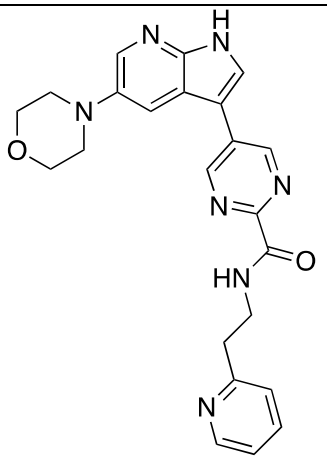
37	
38	
39	
40	

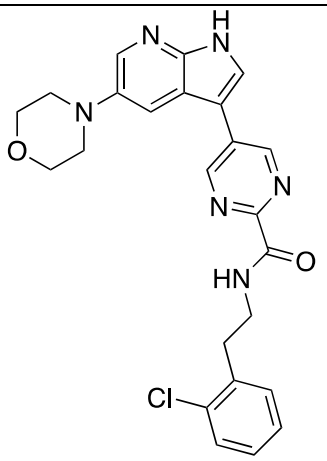
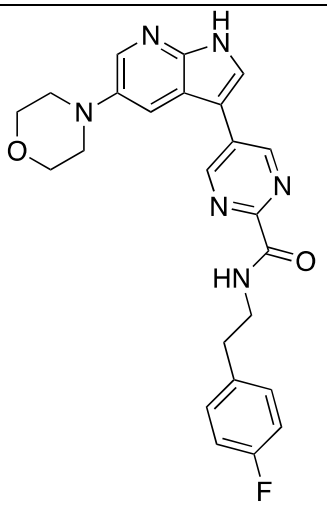
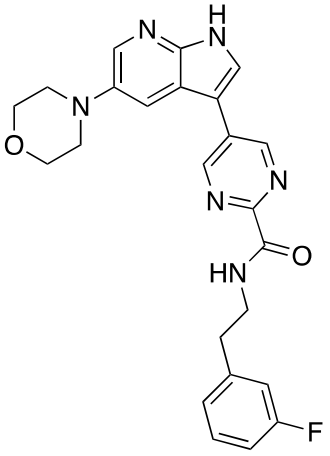
41	
42	
43	
44	

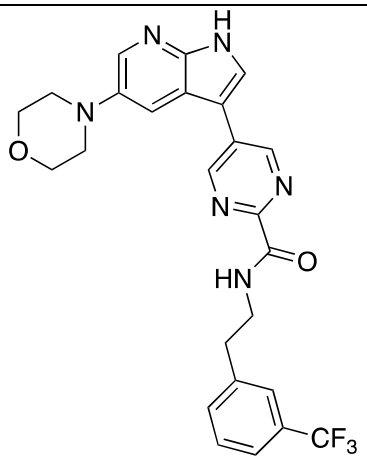
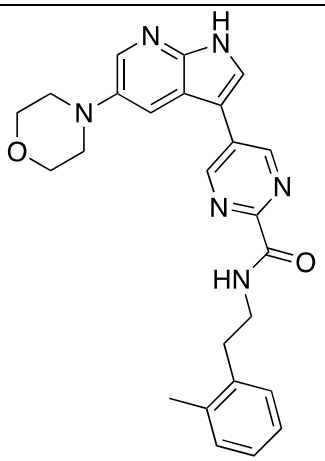
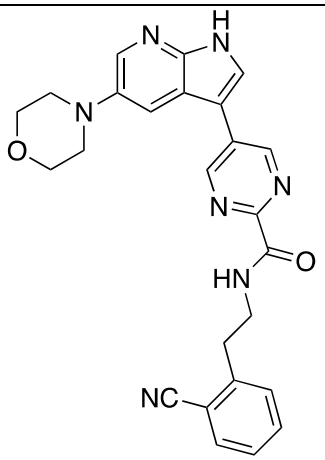
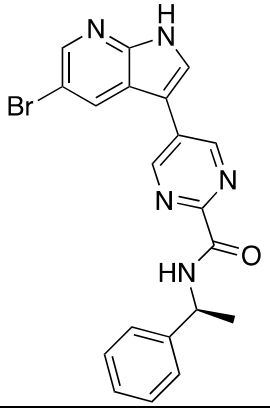
45	
46	
47	
48	

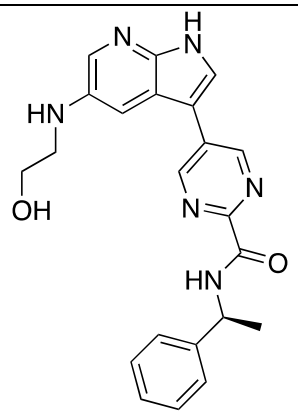
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	

57	
58	
59	
60	

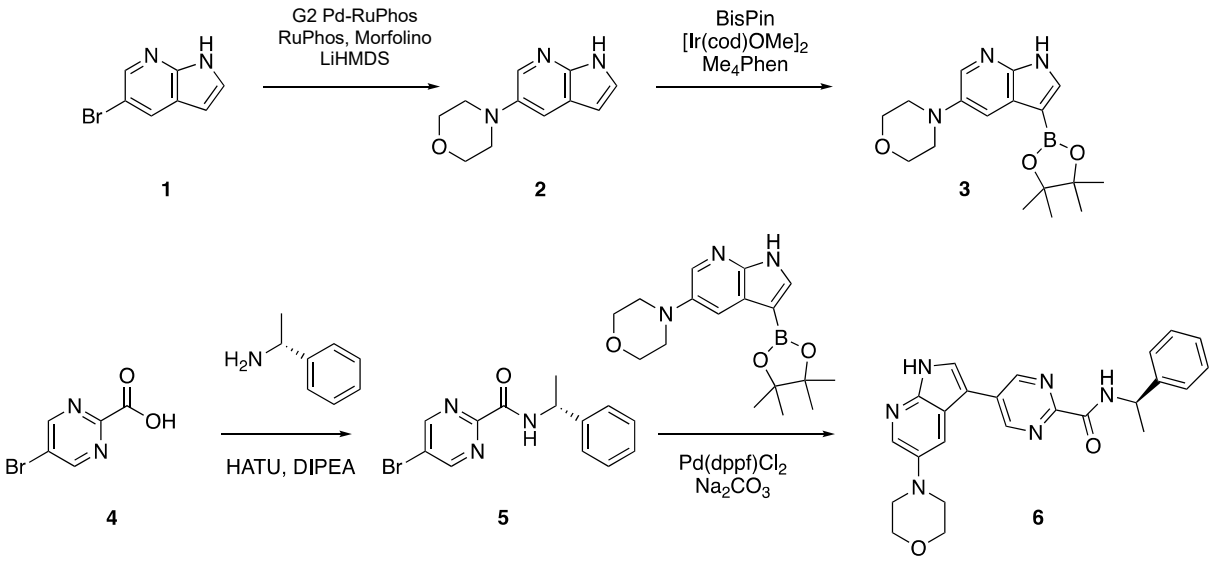
61	
62	
63	

64	
65	
66	
67	

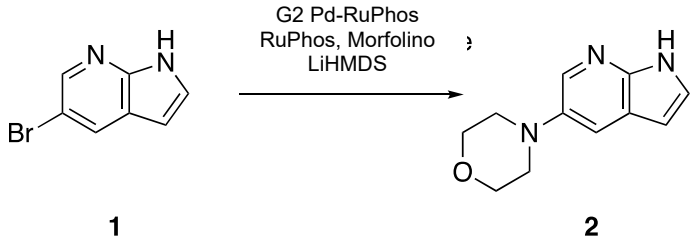
68	

[0386] Exemplo 1: Síntese dos Compostos 6 a 10, 13, 15, 17 a 29, 44 a 47 e 51 a 57

[0387] Via Geral para o Exemplo 1



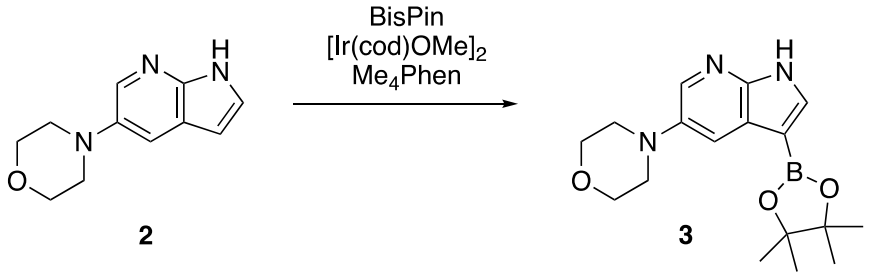
[0388] Preparação do Composto 2



[0389] A uma mistura do composto 1 (150 g, 761,30 mmol), morfolino (79,6 g, 913,6 mmol, 80,4 mL), RuPhos (3,55 g, 7,61 mmol), RuPhosPd G_2 (5,91 g, 7,61 mmol) em THF seco (1,20 L) foi adicionado LiHMDS (1 M, 1,80 L) a 25° C sob argônio. A

mistura reacional foi agitada a 70° C durante 12 h. A mistura reacional foi resfriada rapidamente pela adição de NH_4Cl (3,00 L) a 25° C e extraída com etil acetato (400 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1,00 L), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi triturado com etil acetato (100 mL) a 40° C durante 60 min para fornecer o composto 2 (131,67 g, 647,86 mmol, 85,1% de rendimento) como um sólido amarelo claro. LCMS m / z = 204,1 $[M + H]^+$.

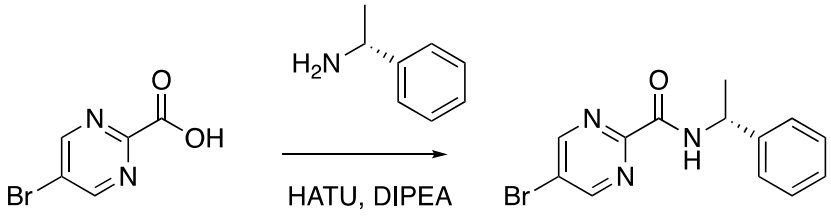
[0390] Preparação do Composto 3



2 **3**

[0391] Sob uma atmosfera de nitrogênio inerte, uma solução de $[Ir(cod)OMe]_2$ (2,97 g, 4,48 mmol) e Me_4Phen (2,12 g, 8,95 mmol) em THF seco (600 mL) foi tratada com BisPin (170,6 g, 671,6 mmol) em THF seco (200 mL). A mistura reacional foi agitada a 80° C durante 30 min. Em seguida, à mistura reacional foi adicionada uma solução do composto 2 (91,0 g, 447,75 mmol) em THF seco (300 mL). A mistura reacional foi agitada a 80° C durante 12 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo castanho. O óleo castanho foi dissolvido em 6,00 L de MTBE e filtrado através de 100 g de sílica gel. O tampão foi lavado com 400 mL de MTBE (x3) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo castanho. O óleo castanho foi triturado com metanol (80,0 mL) a 40° C durante 60 min para fornecer o composto 3 (79,3 g, 236,88 mmol, 52,91% de rendimento) como um sólido branco. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 11,7 - 11,9 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,6 - 7,6 (m, 1H), 3,8 - 3,8 (m, 4H), 3,0 - 3,1 (m, 4H), 1,2 - 1,3 (m, 12H) ppm. LCMS m / z = 415,2 $[M + H]^+$.

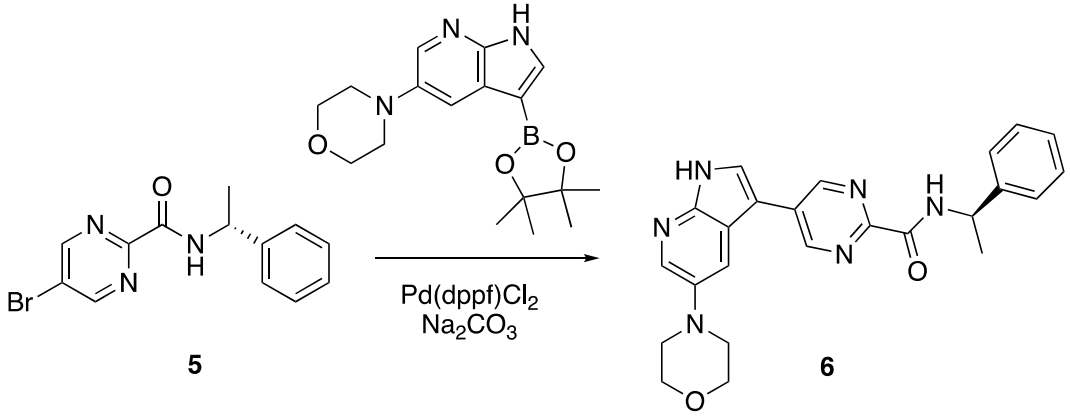
[0392] Procedimento Geral A e Preparação do Composto 5



4 **5**

[0393] A uma solução de ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico (composto 4, 15,0 g, 73,89 mmol, 1,00 eq) em DCM (50,0 mL) foram adicionados oxalil cloreto (12,2 g, 96,1 mmol, 8,41 mL, 1,30 eq) e DMF (54,0 mg, 738,9 µmol, 56,8 µL, 0,01 eq) a 0° C e a mistura foi agitada a 20° C durante 2 horas. A mistura foi então concentrada sob vácuo para fornecer o resíduo que foi adicionado a uma mistura de (R)-1-feniletan-1-amina (9,85 g, 81,3 mmol, 10,5 mL, 1,10 eq) e TEA (16,5 g, 162,6 mmol, 22,6 mL, 2,20 eq) em DCM (100,0 mL). A mistura foi agitada a 20° C durante 3 horas. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e foi adicionada água (100,0 mL) ao resíduo que foi então extraído com etil acetato (100,0 mL, 3 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 5 (14,0 g) como um sólido branco que foi usado diretamente nas etapas subsequentes sem purificação. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 2H), 8,12 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 5,48 - 5,35 (m, 1H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 308,0 $[M + H]^+$.

[0394] Procedimento Geral B e Preparação do Composto 6



5 **6**

[0395] (R)-5-bromo-N-(1-feniletil)pirimidina-2-carboxamida (composto 5) (0,08 g, 0,26 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il)

morfolino (composto 3) (0,103 g, 0,31 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (0,02 g, 0,03 mmol) foram combinados em um frasco que foi então evacuado e preenchido com nitrogênio. Dioxano (2 mL) e Na_2CO_3 aquoso 2 M (0,4 mL) foram adicionados e a suspensão resultante foi aquecida a 100° C durante 12 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com DCM (5 mL), 0,2 g de Quadrapure-TU® foi adicionado e a agitação continuou por 2 h. A mistura foi então filtrada, concentrada em sílica e purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0-20% de MeOH em DCM. (R)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (composto 6) foi isolado como um sólido amarelo (0,021 g, 0,15 mmol, 19% de rendimento). ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,30 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 5H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 429,2 $[M + H]^+$.

[0396] Preparação do Composto 7

[0397] O composto 7 foi preparado através do procedimento geral B a partir do composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. N-benzil-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida (composto 7), foi isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,26 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,25 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,94 - 3,80 (m, 4H), 3,23 - 3,13 (m, 4H) ppm. LCMS m / z = 415,2 $[M + H]^+$.

[0398] Preparação do Composto 8

[0399] O composto 8 foi preparado através do procedimento geral B a partir do composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. N-benzil-N-metil-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida (Composto 8) foi isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, clorofórmio-d) δ 11,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 10,5 Hz, 2H),

8,27 (dd, J = 3,7, 2,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,48 - 7,22 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,92 (ddd, J = 6,4, 2,9, 1,3 Hz, 4H), 3,18 (ddt, J = 4,7, 3,1, 1,5 Hz, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,96 (s, 1H) ppm. LCMS m / z = 429,2 $[M + H]^+$.

[0400] Preparação do Composto 9

[0401] O composto 9 foi preparado através do procedimento geral B a partir do composto 3 e o o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. 6-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-fenetilnicotinamida (composto 9) foi isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,18 - 7,96 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 4H), 7,20 (td, J = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 1,9 Hz , 1H), 3,90 (dd, J = 5,8, 3,6 Hz, 5H), 3,63 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 5H), 2,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 428,2 $[M + H]^+$.

[0402] Preparação do Composto 10

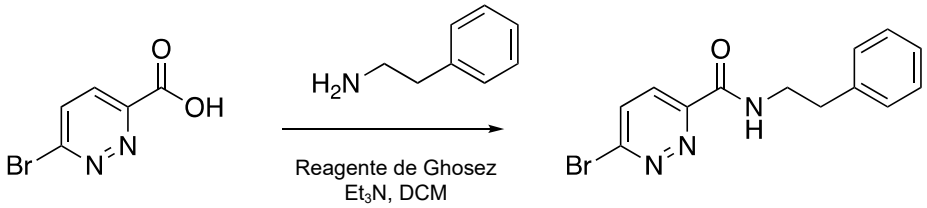
[0403] O composto 10 foi preparado através do procedimento geral B a partir do composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. 5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(4-(trifluorometil) benzil)pirimidina-2-carboxamida (composto 10) foi isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,27 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 4H), 3,88 (s, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 4H) ppm. LCMS m / z = 483,2 $[M + H]^+$.

[0404] Preparação do Composto 11

[0405] O composto 11 foi preparado através do procedimento geral B a partir do composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. 5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-fenetilpirimidina-2-carboxamida (composto 11), foi isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (500

MHz, DMSO-d6) δ 12,13 (amplo s, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H) , 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 4H), 3,57 (ddd, J = 8,3, 7,3, 6,1 Hz, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 429,2 $[M + H]^+$.

[0406] Preparação do Composto 12



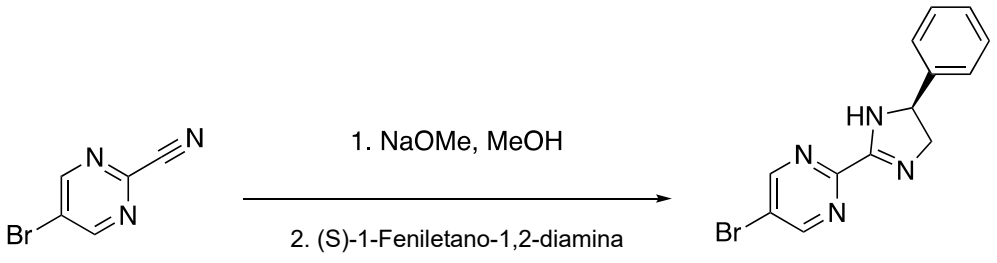
12

[0407] Ácido 6-bromopiridazina-3-carboxílico (0,15 g, 0,74 mmol) foi absorvido em 4 mL de DCM, e a suspensão foi resfriada a 0° C. O reagente de Ghosez (0,11 mL, 0,81 mmol) foi adicionado gota a gota e a agitação foi continuada durante 15 min, antes de aquecer lentamente até a temperatura ambiente. A mistura foi então adsorvida diretamente em sílica gel e subsequentemente purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0-100% de etil acetato em hexanos. 6-bromo-N-fenetilpiridazina-3-carboxamida (composto 12) (0,14 g, 0,468 mmol) foi isolado como um óleo amarelo e usado diretamente. LCMS m / z = 306,0 $[M + H]^+$.

[0408] Preparação do Composto 13

[0409] O composto 13 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o composto 12. 6-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-fenetilpiridazina-3-carboxamida (composto 13) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 4H), 7,19 (td, J = 6,2 , 2,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 4H), 3,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 6,0, 3,6 Hz, 4H), 2,90 (t , J = 7,4 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 429,2 $[M + H]^+$.

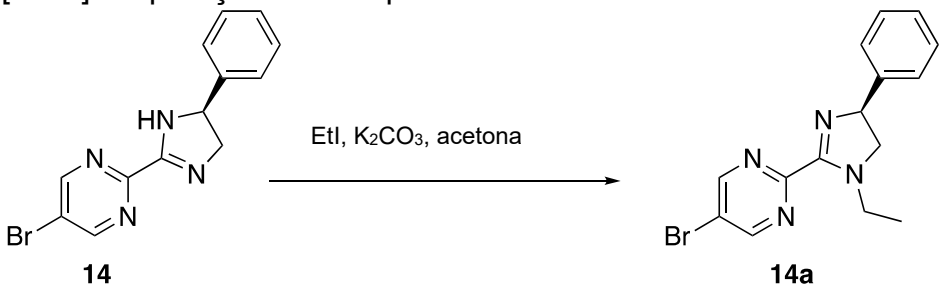
[0410] Procedimento Geral C e Preparação do Composto 14



14

[0411] 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (2,2 g, 12 mmol) foi dissolvido em 25 mL de MeOH, e NaOMe adicionado em uma única porção (0,064 g, 1,2 mmol). A mistura foi agitada durante 48 h e, em seguida, concentrada para fornecer um resíduo bruto, que foi então diluído com 30 mL de DCM. A esta solução foi adicionado (S)-1-feniletano-1,2-diamina (1 g, 7,35 mmol) e a mistura foi então aquecida a 50° C durante 8 h. A solução foi então concentrada em sílica gel e purificada por meio de cromatografia em sílica gel usando um gradiente de 20-80% de etil acetato em hexanos para fornecer o composto 14 como um sólido castanho (2,1 g, 6,47 mmol, 88% de rendimento). LCMS m / z = 304,1 $[M + H]^+$.

[0412] Preparação do Composto 14a



14 **14a**

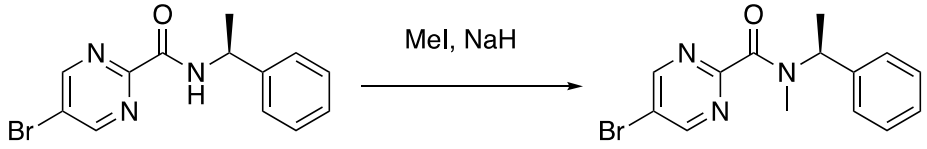
[0413] O composto 14 (2,1 g, 6,47 mmol) foi absorvido em 30 mL de acetona. K_2CO_3 (2,67 g, 19,5 mmol) foi adicionado em uma única porção, seguido por EtI (2 g, 12,9 mmol) gota a gota e a mistura foi aquecida a 40° C durante 12 horas. A mistura foi resfriada, diluída com salmoura e extraída com etil acetato para fornecer o composto bruto 14a, que foi usado diretamente em sínteses subsequentes. LCMS m / z = 331,2 $[M + H]^+$.

[0414] Preparação do Composto 15

[0415] O composto 15 foi preparado através do procedimento geral B usando

o composto 3 e o composto 13. (S)-4-(3-(2-(5-fenil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (composto 15) foi obtido como um sólido amarelo-laranja ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,44 - 7,27 (m , 3H), 4,33 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 4H), 3,86 - 3,66 (m, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 1,28 (s, 1H) ppm. LCMS m / z = 425,2 $[M + H]^+$.

[0416] Preparação do Composto 16



5 **16**

[0417] O composto 5 (0,23 g, 0,75 mmol) foi absorvido em 2 mL de DMF e adicionado MeI (0,073 mL, 1,17 mmol). Esta mistura foi resfriada a 0° C e NaH (0,04 g, 60% de dispersão em óleo mineral, 0,9 mmol) foi então adicionado em porções ao longo de 5 min. A mistura foi então deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A mistura foi então diluída com etil acetato, lavada com salmoura (x4), seca sobre $MgSO_4$ e concentrada em sílica. Este resíduo bruto foi então purificado usando cromatografia em sílica gel eluindo com 20-80% de etil acetato em hexanos. (S) -5-bromo-N-metil-N-(1-feniletil)pirimidina-2-carboxamida (composto 16) foi isolado como um óleo amarelo (0,15 g, 0,047 mmol, 63% de rendimento) e usado imediatamente.

[0418] Preparação do Composto 17

[0419] O composto 17 foi preparado através do procedimento geral B com o composto 3 e o composto 16. (S)-4-(3-(2-(5-fenil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (composto 17) foi obtido como um sólido amarelo-laranja. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,21 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,14 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m , 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 3,91 - 3,82 (m, 5H), 3,17 (td, J = 4,6, 1,5 Hz, 4H), 2,72 (d, J = 35,9 Hz,

3H), 1,66 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 443,2 $[M + H]^+$.

[0420] Preparação do Composto 18

[0421] O composto 18 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (R)-(5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)pirimidin-2-il) (2-fenilpirrolidin-1-il) metanona (composto 18) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 3H), 5,48 - 5,31 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 4H), 3,23 - 3,15 (m, 4H), 2,49 (dt, J = 12,3, 6,6 Hz, 1H), 2,01 (s, 5H) ppm. LCMS m / z = 454,2 $[M + H]^+$.

[0422] Preparação do Composto 19

[0423] O composto 19 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (S)-(5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidin-2-il) (2-fenilpirrolidin-1-il) metanona (composto 19) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,14 - 6,92 (m, 2H), 5,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H) , 4,74 - 4,22 (m, 0H), 4,12 - 3,91 (m, 2H), 3,87 (dq, J = 4,9, 2,2 Hz, 4H), 3,21 - 3,02 (m, 4H), 2,45 (td, J = 13,2, 8,1 Hz, 1H), 2,17-1,78 (m, 2H) ppm. LCMS m / z = 454,2 $[M + H]^+$.

[0424] Preparação do Composto 20

[0425] O composto 20 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (R)-N-(1-(3-clorofenil) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 20) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,19 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,20 (m, 2H),

5,28 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 5H), 3,18 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 4H), 1,61 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 462,2 $[M + H]^+$.

[0426] Preparação do Composto 21

[0427] O composto 21 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (R)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-(3-(trifluorometil) fenil) etil) pirimidina-2-carboxamida (composto 21) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 5,37 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 5H), 3,21 - 3,15 (m, 4H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 496,2 $[M + H]^+$.

[0428] Preparação do Composto 22

[0429] O composto 22 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (S)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (composto 22) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, clorofórmio-d) δ 10,22 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,49 - 7,28 (m, 5H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 3,92 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,67 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 429,2 $[M + H]^+$.

[0430] Preparação do Composto 23

[0431] O composto 23 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. 5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-fenilpirimidina-2-carboxamida (composto 23) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,33 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,47 (m, 5H), 3,91 (d, J = 9,5 Hz, 4H), 3,21-3,19 (m, 4H) ppm. LCMS m / z = 401,1 $[M + H]^+$.

[0432] Preparação do Composto 24

[0433] O composto 24 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. N-(1-(1-metil-1H-pirrol-3-il) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 24) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,23 (s, 2H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 5,21 (q , J = 6,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,29 - 3,15 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H) ppm. LCMS m / z = 432,3 $[M + H]^+$.

[0434] Preparação do Composto 25

[0435] O composto 25 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (R)-N-(1-(4-clorofenil) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 25) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 5,29 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 4H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 463,2 $[M + H]^+$.

[0436] Preparação do Composto 26

[0437] O composto 26 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A. (5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidin-2-il) (2-(piridin-2-il) pirrolidin-1-il) metanona (composto 26) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,94 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 4H), 3,72 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 3,21 (ddd, J = 7,0, 5,9, 3,6

Hz, 4H), 2,55 (dt, J = 13,3, 7,1 Hz, 2H), 2,09 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 1,39-1,35 (m, 3H) ppm. LCMS m / z = 456,2 $[M + H]^+$.

[0438] Preparação do Composto 27

[0439] O composto 27 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral C. ((S)-4-(3-(2-(4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2)-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (composto 27) foi obtido como um sólido branco. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 5,55 (dd, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 4H), 3,24 - 3,18 (m, 4H) ppm. LCMS m / z = 427,2 $[M + H]^+$.

[0440] Preparação do Composto 28

[0441] O composto 28 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral C. (R)-4-(3-(2-(4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (composto 28) foi obtido como um sólido branco. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 5,54 (dd, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 10,4, 8,7 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 5H), 3,25 - 3,13 (m, 4H) ppm. LCMS m / z = 427,2 $[M + H]^+$.

[0442] Preparação do Composto 29

[0443] O composto 29 foi preparado através do procedimento geral B usando o composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral C. (R)-4-(3-(2-(5-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (composto 29) foi obtido como um sólido branco. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,31 (m, 5H), 5,94 (dd, J = 10,3, 8,0 Hz, 1H), 4,67 -

4,53 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 15,4, 8,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,25 - 3,16 (m, 4H) ppm. LCMS m / z = 427,2 $[M + H]^+$.

[0444] Preparação do Composto 44

[0445] O composto 44, (S)-N-(1-(2-fluorofenil) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B usando (R)-1-(2-fluorofenil) etan-1-amina como um material de partida, e isolado como um pó amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (br s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,53 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,4, 11,7 Hz, 2H), 7,42 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 5,64 - 5,54 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 4H), 3,22 - 3,18 (m, 4H), 1,69 (s, 3H) ppm. LCMS m / z = 447,3 $[M + H]^+$.

[0446] Preparação do Composto 45

[0447] O composto 45, (S)-N-(1-(2-clorofenil) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B usando (R)-1-(2-clorofenil) etan-1-amina como um material de partida, e isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,62 (br s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,47 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,4, 4,5 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Hz , 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 4H), 3,23 - 3,17 (m, 4H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 463,3 $[M + H]^+$.

[0448] Preparação do Composto 46

[0449] O composto 46, (S)-N-(1-(2-metoxifenil) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B usando (R)-1-(2-metoxifenil) etan-1-amina como um material de partida, e isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,63 (br s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,91 - 8,73 (m, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,4, 11,1 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 5,58 - 5,47 (m,

1H) , 3,88 (s, 3H), 3,88 - 3,83 (m, 4H), 3,12 (dd, J = 4,0, 5,6 Hz, 4H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 459,3 $[M + H]^+$.

[0450] Preparação do Composto 47

[0451] O composto 47, (S)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B usando (S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina como material de partida e isolado como um sólido amarelo. LCMS m / z = 483,3 $[M + H]^+$.

[0452] Preparação do Composto 51

[0453] O composto 51, (S)-4-(3-(2-(1-etil-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino, foi preparado seguindo o procedimento geral B usando o composto 14a, e foi isolado como um óleo castanho. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,85 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 6H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 4H), 4,29 (q, J = 2,0 Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 5H), 3,27 - 3,18 (m, 5H), 1,54 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 (s, 1H) ppm. LCMS m / z = 454,2 $[M + H]^+$.

[0454] Preparação do Composto 52

[0455] O composto 52, (R)-4-(3-(2-(4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino, foi preparado seguindo o procedimento geral C empregando o amino álcool correspondente, depois através do procedimento geral B usando o composto 3, e foi isolado como um sólido laranja. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,52 (dddd, J = 13,9, 7,1, 3,0, 1,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 5,54 (dd, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 10,4, 8,7 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,5 Hz , 1H), 4,29 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 5H), 3,27 - 3,08 (m, 5H) ppm. LCMS m / z = 427,2 $[M + H]^+$.

[0456] Preparação do Composto 53

[0457] O composto 53, (S)-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo o procedimento geral C empregando o amino álcool correspondente, depois via o procedimento geral B utilizando o composto 3, e foi isolado como um óleo castanho. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 6H), 3,28 - 3,15 (m, 4H), 1,99 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,31-1,16 (m, 1H) ppm. LCMS m / z = 445,2 $[M + H]^+$.

[0458] Preparação do Composto 54

[0459] O composto 54, (R)-4-(3-(2-(5-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino, foi preparado seguindo o procedimento geral C empregando o amino álcool correspondente, depois através do procedimento geral B usando o composto 3, e foi isolado como um óleo castanho. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 5,94 (dd, J = 10,3, 8,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 15,4, 8,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 6H), 3,22 (s, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 5H), 1,28 (s, 1H) ppm. LCMS m / z = 427,2 $[M + H]^+$.

[0460] Preparação do Composto 55

[0461] O composto 55, (S)-4-(3-(2-(5-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino, foi preparado seguindo o procedimento geral C empregando o amino álcool correspondente, depois através do procedimento geral B usando o composto 3, e foi isolado como um óleo castanho. ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,25 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 5,94 (dd, J = 10,3, 8,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 15,4, 8,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 6H), 3,22 (s, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 5H), 1,28 (s, 1H). LCMS m / z = 427,2 [M +

H]$^+$.

[0462] Preparação do Composto 56

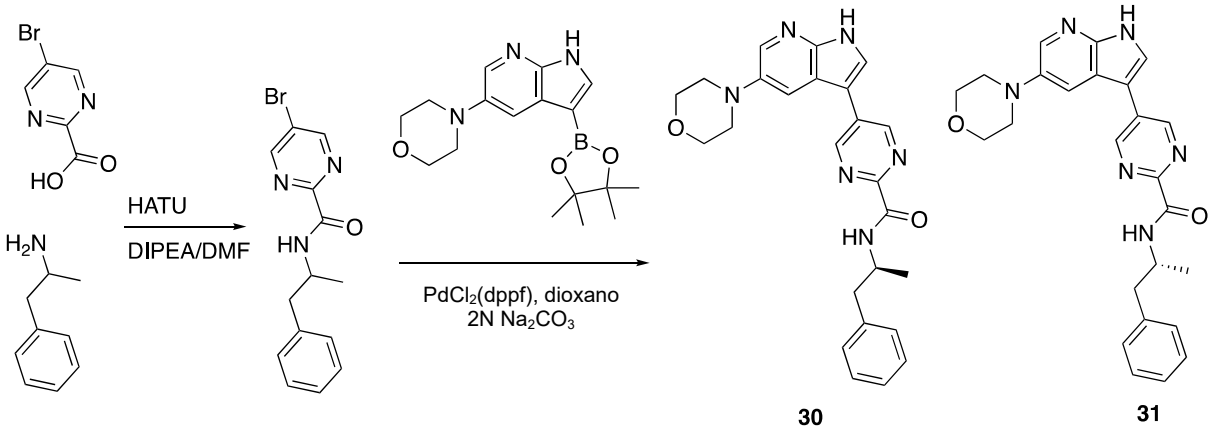
[0463] O composto 56, 4-(3-(2-((4R,5S)-4-metil-5-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) pirimidin-5-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino, foi preparado seguindo o procedimento geral C empregando o amino álcool correspondente, então através do procedimento geral B usando o composto 3, e foi isolado como um óleo castanho. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 6,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,65 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 4H), 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 441,2 [M + H]$^+$.

[0464] Preparação do Composto 57

[0465] O composto 57, (S)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral B a partir do composto 3 e o aril brometo correspondente, que foi preparado através do procedimento geral A, e foi isolado como um óleo amarelo. ^{1}H NMR: (500 MHz, Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 2H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,42 (dd, J = 10,4, 4,5 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 4H), 3,24 - 3,18 (m, 4H), 3,12 (dd, J = 12,9, 10,4 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 12,9, 4,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,07 (s, 1H), 1,33-1,24 (m, 1H) ppm. LCMS m / z = 472,2 [M + H]$^+$.

[0466] Exemplo 2: Síntese dos Compostos 30 a 35, 58 a 67

[0467] Procedimento geral D e Preparação dos Compostos 30 e 31



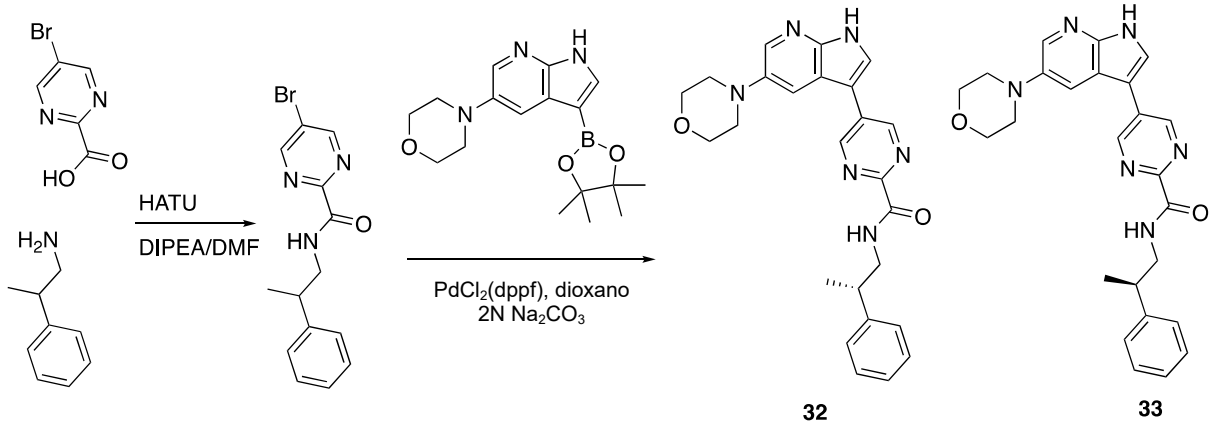
30 31

[0468] Um frasco foi carregado com ácido 5-bromo-1,3-pirimidina-2-carboxílico (250 mg, 1,23 mmol), seguido por dimetilformamida (5 mL) e diisopropiletilamina (2 mL, 6,2 mmol). 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridínio 3-óxido hexafluorofosfato (575 mg, 1,5 mmol) foi adicionado como uma solução em dimetilformamida (1 mL) via seringa. Após cinco minutos, 1-fenilpropan-2-amina (216 mg, 1,60 mmol) foi injetada e a reação foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 9 mL de água e 1 mL de bicarbonato de sódio saturado. O produto precipitou e foi removido por filtração. O filtrado foi lavado com duas porções de água (3 mL) e seco em um liofilizador para fornecer 5-bromo-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (144,4 mg), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino como um sólido branco (144,4 mg, 37%).

[0469] Um frasco reacional foi carregado com 5-bromo-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (144,4 mg), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (100 mg, 0,27 mmol) e [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II) (14,6 mg, 0,02 mmol). Sob uma atmosfera de nitrogênio, dioxano (1,5 mL) e carbonato de sódio aquoso 2N (0,4 mL, 0,8 mmol) foram injetados. A reação foi selada e aquecida por 90 min a 100º C. Após resfriamento, a reação foi diluída com diclorometano (5 mL) e agitada com QuadraPure® TU (150 mg). Após uma hora, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por HPLC de fase reversa (20 mm-C18, 10-60% de água + 0,25% de ácido acético / acetonitrilo).

[0470] As frações ativas foram reunidas e concentradas até a secura. O sólido resultante foi dissolvido em metanol e posteriormente purificado para separar enantiômeros por HPLC quiral (coluna IA, 20x250 mm, metanol, 310 nM, 20 mL / min). (S)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 30) e (R)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 31) foram isolados como pós brancos finos com dados de NMR e LC / MS idênticos. Eles foram analisados via SFC com 55% de IPA / dióxido de carbono em uma coluna AD-H a 2,5 mL / min com detecção a 310 nM (uma relação enantiomérica maior que 9:1 foi encontrada para cada). ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,04 (m, 2H), 7,86 (d , J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,05 (m, 5H), 4,46 - 4,14 (m, 1H), 3,92 - 3,64 (m, 4H), 3,26 - 3,08 (m, 4H), 2,98 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1H), 1,28-1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 443,2 [M + H]$^+$.

[0471] Preparação dos Compostos 32 e 33



[0472] Um frasco foi carregado com ácido 5-bromo-1,3-pirimidina-2-carboxílico (250,0 mg, 1,23 mmol), seguido por dimetilformamida (4 mL) e diisopropiletilamina (0,65 mL, 3,7 mmol). 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridínio 3-óxido hexafluorofosfato (561 mg, 1,48 mmol) foi adicionado como uma solução em dimetilformamida (1 mL) via seringa. Após 5 min, 2-fenilpropan-1-amina (216 mg, 1,60 mmol) foi injetada e a reação foi agitada durante uma hora em

temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com água (9 mL) e bicarbonato de sódio saturado (1 mL). O produto precipitou e foi removido por filtração. O filtrado foi lavado com duas porções de água (3 mL) e seco. Um sólido branco foi obtido após secagem durante a noite (100 mg, 27% de rendimento).

[0473] Um frasco reacional foi carregado com 5-bromo-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (100,2 mg), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-pirrolo [2,3-b] piridin-5-il) morfolino (114 mg, 0,344mmol) e [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II) (11 mg, 0,03 mmol). Sob uma atmosfera de nitrogênio, dioxano (3 mL) e carbonato de sódio aquoso 2N (0,5 mL, 1 mmole) foram injetados. A reação foi selada e aquecida por 90 min a 100º C. Após resfriamento, a reação foi diluída com diclorometano (10 mL) e agitada com QuadraPure® TU (200 mg). Após uma hora, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por HPLC de fase reversa (20 mm-C18, 10-60% de água + 0,25% de ácido acético / acetonitrilo).

[0474] O sólido resultante foi dissolvido em metanol e posteriormente purificado para separar enantiômeros por HPLC quiral (coluna IC, 20x250 mm, metanol, 310 nM, 30 mL / min). (S)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 32) e (R)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-fenilpropan-2-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 33) foram isolados como pós brancos finos com dados de NMR e LC / MS idênticos. Eles foram analisados via SFC com metanol em uma coluna analítica IC a 1,5 mL / min com detecção a 310 nM (uma relação enantiomérica maior que 9:1 foi encontrada para cada). ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 4,2, 2,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,09 (m, 5H), 3,79 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 4H), 3,51 (dd, J = 7,4, 6,1 Hz, 2H) , 3,29 - 3,04 (m, 5H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 443,2 $[M + H]^+$.

[0475] Preparação do Composto 58

[0476] O composto 58, N-(2-fluorofenetil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b]

piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(2-fluorofenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,9 , 2,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,20 (m, 2H), 7,21 - 7,06 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz, 4H) , 3,70 - 3,50 (m, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 4H), 2,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 447,2 $[M + H]^+$.

[0477] Preparação do Composto 59

[0478] O composto 59, 5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(2-(trifluorometil) fenetil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(2-(trifluorometil) fenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,31 (s, 2H), 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 10,6 , 2,7 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,36 (m, 4H), 3,79 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz, 4H), 3,69 - 3,48 (m, 2H) , 3,27 - 3,14 (m, 4H), 3,07 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 497,2 $[M + H]^+$.

[0479] Preparação do Composto 60

[0480] Composto 60, 5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(2-(piridin-2-il) etil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado via o procedimento geral D usando 2- (piridina-2-il) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 2H), 8,95 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,21 (dd , J = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,07 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 4H), 3,71 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,25 - 3,13 (m, 3H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 430,2 $[M + H]^+$.

[0481] Preparação do Composto 61

[0482] O composto 61, N-(2-clorofenetil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(2-clorofenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 2H), 8,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 -

7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,14 (m, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 4H), 3,71 - 3,49 (m, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 4H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 463,2 $[M + H]^+$.

[0483] Preparação do Composto 62

[0484] Composto 62, N-(4-fluorofenetil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(4-fluorofenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,81 (s, 0H), 8,14 (dd, J = 8,1, 2,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 2H), 7,15 - 6,97 (m, 2H), 3,85 - 3,58 (m, 4H), 3,49 (ddd, J = 7,9, 5,6 , 4,3 Hz, 2H), 3,11 (td, J = 5,0, 2,6 Hz, 4H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 447,2 $[M + H]^+$.

[0485] Preparação do Composto 63

[0486] O composto 63, N-(3-fluorofenetil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(3-fluorofenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,24 (s, 2H), 8,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,4 , 2,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8,1, 6,4 Hz, 1H), 7,15 - 6,88 (m, 3H), 3,84 - 3,64 (m, 4H) , 3,64 - 3,41 (m, 2H), 3,11 (td, J = 5,0, 2,6 Hz, 5H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 447,2 $[M + H]^+$.

[0487] Preparação do Composto 64

[0488] Composto 64, 5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometil) fenetil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(3-(trifluorometil) fenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1 , 2,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,46 (m, 5H), 3,91 - 3,69 (m, 5H), 3,69 - 3,48 (m, 2H), 3,18 (td, J = 4,9, 2,4 Hz, 4H), 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 497,2 $[M + H]^+$.

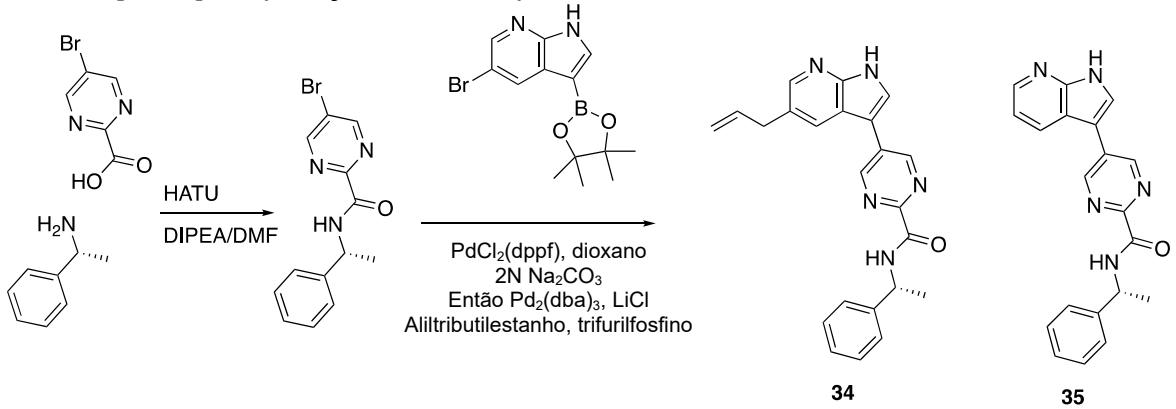
[0489] Preparação do Composto 65

[0490] O composto 65, N-(2-metilfenetil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(2-metil-fenil) etan-1-amina. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,32 (s, 2H), 8,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 10,6 , 2,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,32 - 6,97 (m, 4H), 3,91 - 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,41 (m, 2H), 3,27 - 3,11 (m, 4H), 2,88 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 443,2 $[M + H]^+$.

[0491] Preparação do Composto 66

[0492] O composto 66, N-(2-cianofenetil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através do procedimento geral D usando 2-(2-aminoetil) benzonitrilo. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 9,0 , 2,7 Hz, 2H), 7,87 - 7,66 (m, 2H), 7,66 - 7,27 (m, 4H), 3,83 - 3,67 (m, 4H), 3,59 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 4H), 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ppm. LCMS m / z = 454,2 $[M + H]^+$.

[0493] Preparação dos Compostos 34 e 35



34 35

[0494] Um frasco reacional foi carregado com (R)-5-bromo-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (100 mg, 0,327 mmol, preparado como acima), 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (158 mg, 0,489 mmol) e [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) (22,9 mg, 0,03 mmol). Uma mistura de dioxano e dimetilformamida (10 mL:1 mL) foi injetada seguida por carbonato de sódio 2N em água (1 mL, 2 mmol). A reação foi aquecida a 100º C por um período de duas horas, deixada resfriar e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0)

(29,9 mg, 0,03 mmol), cloreto de lítio (147 mg, 3,27 mmol) trifurilfosfina (15,3 mg, 0,066 mmol) e alil-tributilestanano (0,33 mL, 0,983 mmol) foram adicionados. A reação foi selada e aquecida a 140º C no micro-ondas por um período de 90 min. A reação foi vertida em água e etil acetato. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada através de celite e concentrada. O material obtido foi ainda purificado por HPLC de fase reversa (20 mm-C18, 10-100% de água + 0,25% de ácido acético / acetonitrilo).

[0495] As frações ativas foram reunidas, congeladas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer (R)-N-(1-feniletil)-5-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida (composto 34) e (R)-5-(5-alil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (composto 35) como pós brancos.

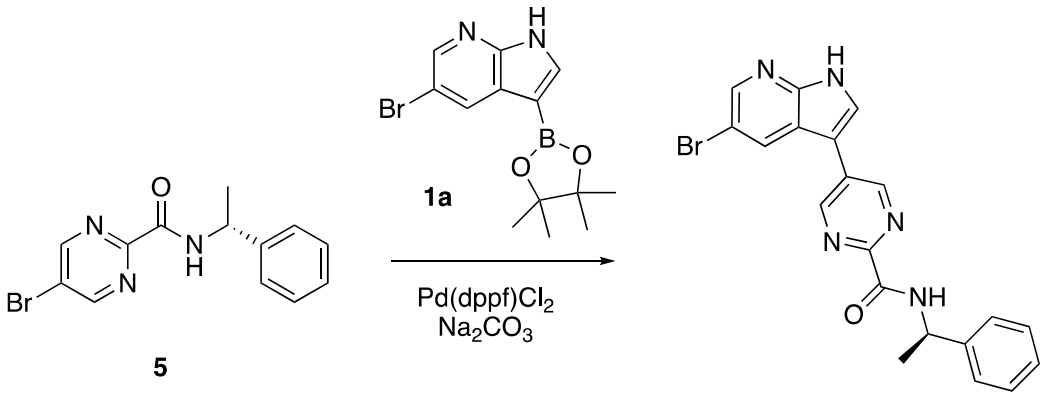
[0496] Composto 34:

[0497] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 5,31 - 5,08 (m, 1H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS m / z = 344,1 $[M + H]^+$.

[0498] Composto 35:

[0499] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 6,07 (ddt, J = 16,8, 10,0, 6,7 Hz, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 1H), 5,08 (ddt, J = 10,0, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 384,2 $[M + H]^+$.

[0500] Preparação do Composto 67

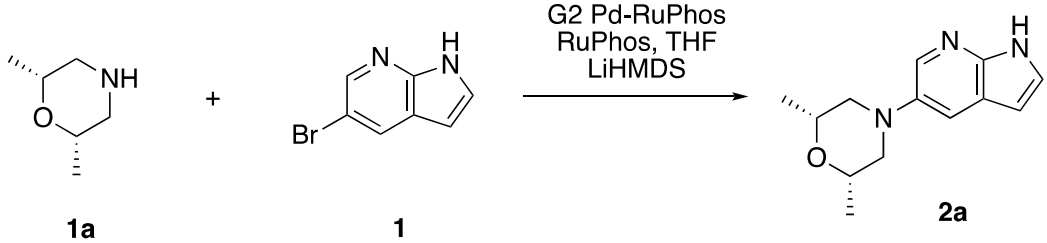


[0501] Um frasco reacional foi carregado com o composto 5 (100 mg, 0,327 mmol, preparado como acima), composto 1a (158 mg, 0,489 mmol, preparado como acima) e [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]-dicloropaládio (II) (22,9 mg, 0,03 mmol). Uma mistura de dioxano e dimetilformamida (10 mL:1 mL) foi injetada seguida por carbonato de sódio 2N em água (1 mL, 2 mmol). Uma vez concluída, a reação foi vertida em água e etil acetato. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada através de celite e concentrada. O material obtido foi ainda purificado por HPLC de fase reversa (20 mm-C18, 10-100% de água + 0,25% de ácido acético / acetonitrilo).

[0502] As frações ativas foram reunidas, congeladas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto 67, (R)-5-(5-bromo-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida, como um pó branco. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 9,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 5,12 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 422,1 $[M + H]^+$.

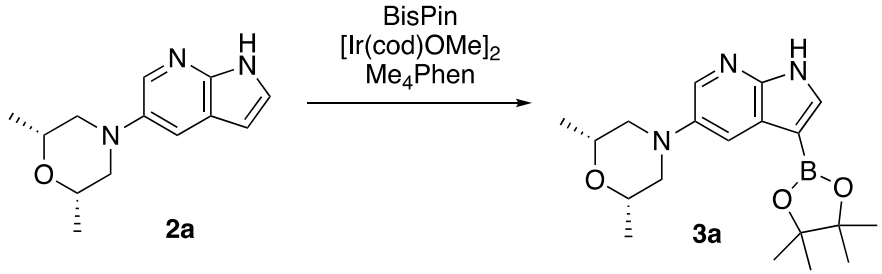
[0503] Exemplo 3: Síntese dos Compostos 36 a 43

[0504] Procedimento Geral E e Preparação do Composto 2a



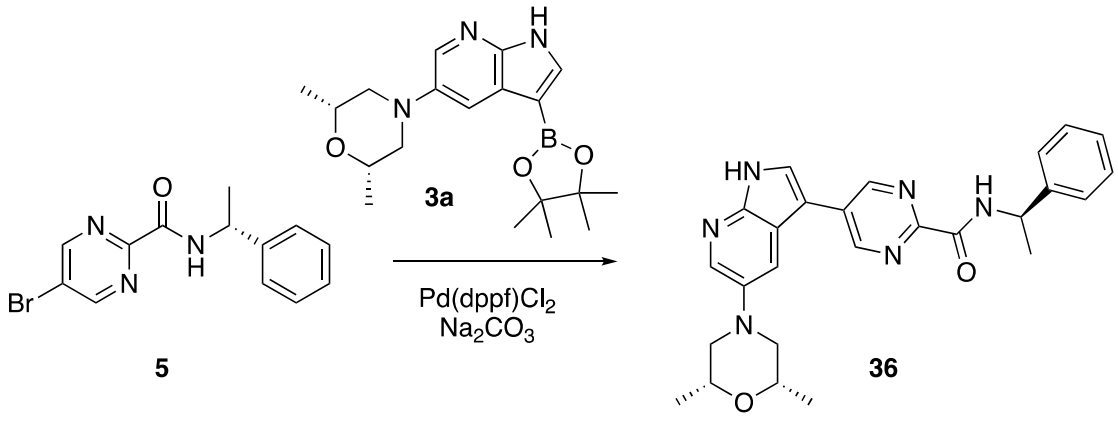
[0505] A uma mistura do composto 1 (1,71 g, 8,68 mmol, 1,00 eq), composto 1a (1,00 g, 8,68 mmol, 1,00 eq), RuPhos (40,5 mg, 86,8 umol, 0,01 eq), RuPhos Pd G2 (67,4 mg, 86,8 umol, 0,01 eq) em THF (12,0 mL) foi adicionado LiHMDS (1,0 M, 20,0 mL, 2,30 eq) a 20° C sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 70° C durante 12 horas. A mistura foi resfriada rapidamente pela adição de NH_4Cl aquoso saturado (30,0 mL) a 25° C, extraída com etil acetato (50,0 mL, 3 vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30,0 mL), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto 2a bruto (1,20 g, 4,86 mmol, 56,0% de rendimento, 93,7% de pureza) como um sólido amarelo claro. O sólido foi usado diretamente nas etapas subsequentes sem purificação adicional. LCMS m / z = 232,1 $[M + H]^+$.

[0506] Procedimento Geral F e Preparação do Composto 3a



[0507] Uma mistura de dímero de (1,5-ciclooctadieno) (metoxi) irídio (i) (71,6 mg, 108,1 µmol, 0,05 eq) e 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (25,5 mg, 108,1 µmol, 0,05 eq), bispin (1,65 g, 6,49 mmol, 3,00 eq) em THF (8,00 mL) foi agitada a 80° C durante 30 minutos sob nitrogênio. Em seguida, à mistura foi adicionada uma solução do composto 2a (500,0 mg, 2,16 mmol, 1,00 eq) em THF (10,0 mL). A mistura foi agitada a 80° C durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer o produto bruto (composto 3a), que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (DCM / etil acetato = 1/0 ~ 0/1; etil acetato, LCMS m / z = 358,6 $[M + H]^+$).

[0508] Procedimento Geral G e Preparação do Composto 36



[0509] A uma mistura do composto 5 (500,0 mg, 1,40 mmol, 1,00 eq), composto 3a (428,5 mg, 1,40 mmol, 1,00 eq) e $Pd(dppf)Cl_2$ (102,4 mg, 139,9 µmol, 0,10 eq) em dioxano (10,0 mL) foi adicionada uma solução de Na_2CO_3 (445,0 mg, 4,20 mmol, 3,00 eq) em H_2O (2,50 mL). A mistura formada foi desgaseificada e purgada com gás nitrogênio 3 vezes, e a mistura foi agitada a 100° C durante 1 hora sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50,0 mL), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Waters Xbridge C18 150 mm * 50 mm * 10 µm; fase móvel: [água (NH_4HCO_3 10 mM) -ACN]; B%: 28% - 58%, 11,5 minutos) e liofilizado para fornecer 5-(5-((2R, 6S)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-((R)-1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (composto 36, 120,8 mg, 259,6 µmol, 18,6% de rendimento, 98,1% de pureza) como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (br s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,38 - 8,05 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 2,4, 12,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,63 - 5,27 (m, 1H), 4,06 - 3,81 (m, 2H), 3,40 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm. LCMS m / z = 457,1 $[M + H]^+$.

[0510] Preparação do Composto 37

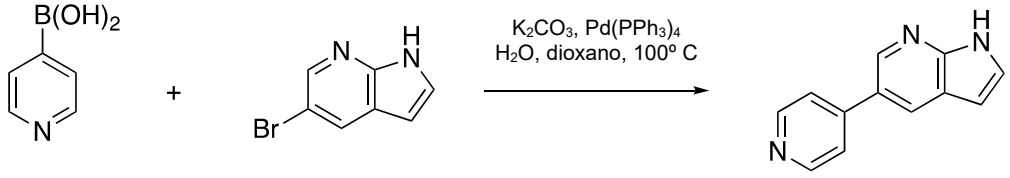
[0511] 5-(5-((S)-2-metilmorfolino)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-((R)-1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (composto 37) foi preparado usando os

procedimentos gerais DF e o material de partida morfolino correspondente, e isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,57 (br s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 2,8, 9,8 Hz, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 5,51 - 5,43 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 10,0, 11,5 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 443,1 $[M + H]^+$.

[0512] Preparação do Composto 38

[0513] (R)-5-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida (composto 38) foi preparado usando os procedimentos gerais DF e o material de partida morfolino correspondente, e isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,19 - 10,01 (m, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,39 - 8,17 (m, 2H), 7,78 - 7,59 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 5,53 - 5,40 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 4,0, 5,6 Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (s, 6H) ppm. LCMS m / z = 457,4 $[M + H]^+$.

[0514] Procedimento Geral H para a Preparação do Composto 2b



1b **1** **2b**

[0515] A uma mistura do composto 1 (4,50 g, 22,8 mmol, 1,00 eq), composto 1b (3,37 g, 27,4 mmol, 1,20 eq) e $Pd(PPh_3)_4$ (2,64 g, 2,28 mmol, 0,10 eq) em dioxano (30,0 mL) foi adicionada uma solução de K_2CO_3 (9,47 g, 68,5 mmol, 3,00 eq) em H_2O (6,00 mL). A mistura foi agitada a 100° C durante 15 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo que foi triturado com éter de petróleo: etil acetato (2:1, 100,0 mL)

a 20° C durante 30 minutos para fornecer o composto 2b (4,00 g, 20,5 mmol, 89,7 % de rendimento) como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,84 (br s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 2H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,55 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H) ppm. LCMS m / z = 196,1 $(M + 1)^+$.

[0516] Preparação do Composto 39

[0517] Composto 39, (S)-N-(1-feniletil)-5-(5-(piridin-4-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado a partir do composto 2b seguindo os procedimentos gerais E e F, e isolado como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (br d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,46 (s, 2H), 9,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,97 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,87 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,45 - 8,39 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 421,3 $[M + H]^+$.

[0518] Preparação do Composto 40

[0519] O composto 40, (R)-5-(5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N- (1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através dos procedimentos gerais G, E e F usando o material de partida piridina correspondente, e isolado como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,46 (s, 2H), 9,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 5,27 - 5,13 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 435,0 $[M + H]^+$.

[0520] Preparação do Composto 41

[0521] O composto 41, (R)-5-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N- (1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado através dos procedimentos gerais G, E e F usando o material de partida piridina correspondente, e isolado como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ,98 (br s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,71

(d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 1,6, 5,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,54 - 5,43 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 451,0 $[M + H]^+$.

[0522] Preparação do Composto 42

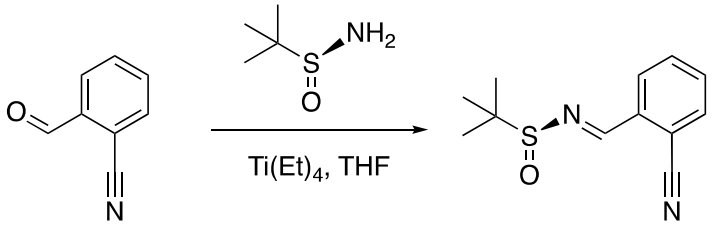
[0523] O composto 42, (R)-5-(5-(2-oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais D, E e F usando 2-oxa-6-azaspiro [3.3] heptano como material de partida, e isolado como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (br s, 1H), 9,28 (s, 2H), 9,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H) , 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,74 (s, 4H), 4,06 (s, 4H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 441,0 $[M + H]^+$.

[0524] Preparação do Composto 43

[0525] O composto 43, (R)-5-(5-(6-oxa-1-azaspiro [3.3] heptan-6-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-feniletil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais D, E e F usando 6-oxa-1-azaspiro [3.3] heptano como material de partida, e isolado como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,02 - 12,81 (m, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,27 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,0, 18,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,50 - 5,41 (m, 1H) , 5,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,95 - 4,84 (m, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. LCMS m / z = 441,1 $[M + H]^+$.

[0526] Exemplo 4: Síntese dos Compostos 48 a 50

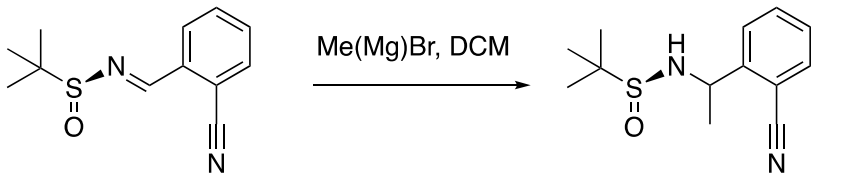
[0527] Procedimento Geral I e Preparação do Composto 4b



4a **4b**

[0528] A uma mistura de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23,1 g, 190,6 mmol, 1,00 eq) e composto 4a (25,0 g, 190,6 mmol, 9,52 mL, 1,00 eq) em THF (130,0 mL) foi adicionado $Ti(OEt)_4$ (87,0 g, 381,3 mmol, 79,1 mL, 2,00 eq), e a mistura foi agitada a 60° C durante 1 hora. A mistura foi diluída com etil acetato (300,0 mL) e água (100,0 mL). Em seguida, a mistura foi filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (50,0 mL, 3 vezes), seco sobre Na_2SO_4 e concentrado para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna à média pressão de sílica gel (éter de petróleo / etil acetato = 1/0 ~ 3/1; éter de petróleo / etil acetato = 3/1) para fornecer o composto 4b (38,2 g, 158,1 mmol, 82,9% de rendimento, 97,0% de pureza) como um sólido amarelo. LCMS m / z = 235,6 $[M + H]^+$.

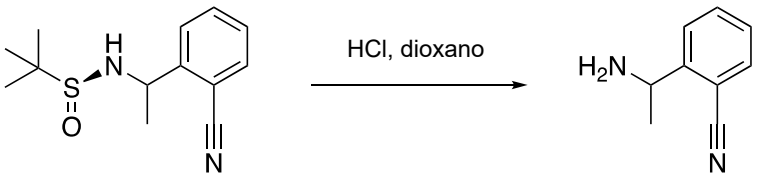
[0529] Procedimento Geral J e Preparação do Composto 4c



4b **4c**

[0530] Uma mistura do composto 4b (20,0 g, 85,4 mmol, 1,00 eq) em DCM (100,0 mL) foi resfriada a -45° C. Reagente Metil Grignard (3 M em éter, 71,1 mL, 2,50 eq) foi adicionado lentamente ao longo de 1 hora. A mistura foi agitada a -45° C durante 4 horas. A mistura foi diluída com NH_4Cl aquoso saturado (300,0 mL) e a solução foi extraída com DCM (300,0 mL, 2 vezes). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer o composto bruto 4c (22,0 g) como um óleo castanho, que foi usado em reações subsequentes sem purificação. LCMS m / z = 251,7 $[M + H]^+$.

[0531] Procedimento Geral K e Preparação do Composto 4d



4c **4d**

[0532] A uma solução do composto 4c (5,00 g, 20,0 mmol, 1,00 eq) em dioxano (30,0 mL) foi adicionado HCl / dioxano (4 M, 30,0 mL, 6,01 eq) a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa (5% ~ 30% de acetonitrilo em água e 0,1% de TFA) e concentrada sob vácuo para fornecer o composto 4d (2,60 g, 8,06 mmol, rendimento de 40,4%, 80,7% de pureza) como um sólido amarelo. LCMS m / z = 146,9 $[M + H]^+$.

[0533] Preparação do Composto 48

[0534] O composto 48, (S)-N-(1-(2-cianofenil) etil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B usando o composto 4d como material de partida, e foi isolado como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,52 - 9,40 (m, 1H), 9,34 (s, 2H), 8,29 - 8,15 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (dt, J = 1,6, 7,4 Hz, 1H), 5,39 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (br d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,26 - 3,15 (m, 4H), 1,66 - 1,49 (m, 3H) ppm. LCMS m / z = 454,0 $[M + H]^+$.

[0535] Preparação do Composto 49

[0536] O composto 49, N-(ciclopropil (fenil) metil)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B, e foi isolado como um sólido amarelo. O material de partida utilizado foi preparado seguindo os procedimentos gerais H - J. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,49 (br s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,44 (br d, J = 8,8 Hz, 1H) , 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,8, 4,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 4,82 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 4H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 1,42 - 1,25 (m, 1H), 0,74 - 0,62 (m, 3H),

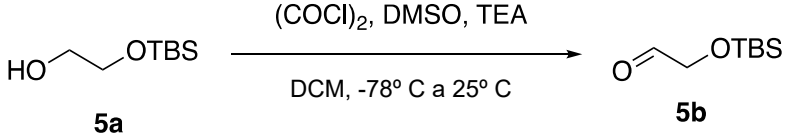
0,55 - 0,44 (m, 1H) ppm. LCMS m / z = 455,1 $[M + H]^+$.

[0537] Preparação do Composto 50

[0538] O composto 50, (R)-5-(5-morfolino-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-N-(1-(m-tolil) etil) pirimidina-2-carboxamida, foi preparado seguindo os procedimentos gerais A e B, e foi isolado como um sólido amarelo. O material de partida utilizado foi preparado seguindo os procedimentos gerais H - J. ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,24 (s, 2H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H) , 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 6H), 3,27 - 3,10 (m, 4H), 1,98 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 1H) ppm. LCMS m / z = 443,2 $[M + H]^+$.

[0539] Exemplo 5: Síntese do Composto 68

[0540] Procedimento Geral L e Preparação do Composto 5b

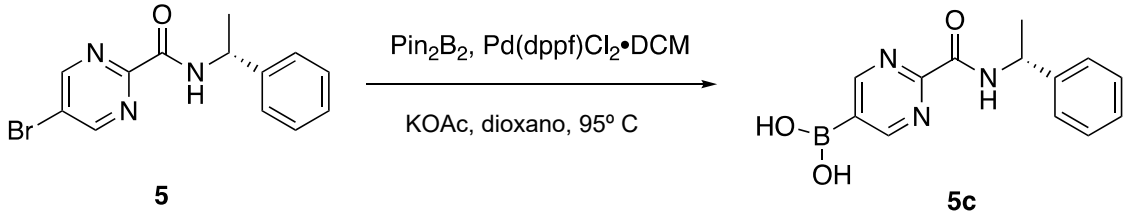


5a **5b**

[0541] A uma solução de $(COCl)_2$ (7,92 g, 62,4 mmol, 5,46 mL, 1,10 eq) em DCM (90 mL) foi adicionado DMSO (10,7 g, 136 mmol, 10,6 mL, 2,40 eq) a -78° C sob atmosfera de nitrogênio. Depois de ser agitado durante 30 minutos, o composto 5a (10,0 g, 56,7 mmol, 1,00 eq) em DCM (45 mL) foi adicionado à solução. Depois de ser agitado durante 30 minutos, TEA (28,7 g, 284 mmol, 39,5 mL, 5,00 eq) foi adicionado à solução a -78° C. Depois de ser agitada durante 30 minutos, a mistura foi agitada a 25° C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo: etil acetato = 3:1) indicou que o composto 5a (R_f = 0,30) foi consumido e um novo ponto principal com polaridade mais baixa (R_f = 0,40) foi detectado. A mistura reacional foi acidificada com solução aquosa de HCl 2 N até pH = 4 a 0° C e, em seguida, extraída com DCM (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (20 mL), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, éter de petróleo: etil acetato

= 3:1 a 1:1, TLC: éter de petróleo: etil acetato = 3:1, R_f = 0,40). O composto 5b (9,00 g, 51,6 mmol, 91,0% de rendimento) foi obtido como um óleo amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,54 (s, 1H) 4,35 (s, 2H) 0,90 (m, 1H) 0,88 (s, 9H) 0,06 (s, 6H).

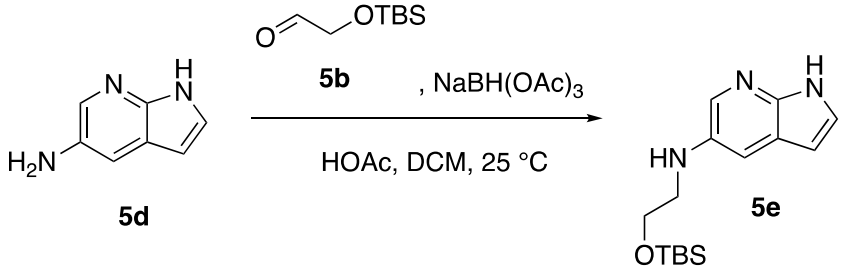
[0542] Procedimento Geral M e Preparação do Composto 5c



5 **5c**

[0543] Uma mistura do composto 5 (4,00 g, 13,1 mmol, 1,00 eq), Pin_2B_2 (6,64 g, 26,1 mmol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ • DCM (10,7 g, 13,1 mmol, 1,00 eq), KOAc (2,56 g, 26,1 mmol, 2,00 eq) em dioxano (40 mL) foi desgaseificada e purgada com gás nitrogênio 3 vezes e, em seguida, a mistura foi agitada a 95° C durante 2 horas sob atmosfera de nitrogênio. LCMS mostrou que o composto 2 foi consumido. Vários novos picos foram mostrados em LCMS e 83,9% do composto desejado (R_t = 0,795) foi detectado. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna reversa (condição FA). O composto 5c (1,40 g, 5,16 mmol, 39,5% de rendimento) foi obtido como um sólido branco. LCMS m / z = R_t = 272,1 $[M + H]^+$.

[0544] Procedimento Geral N e Preparação do Composto 5e

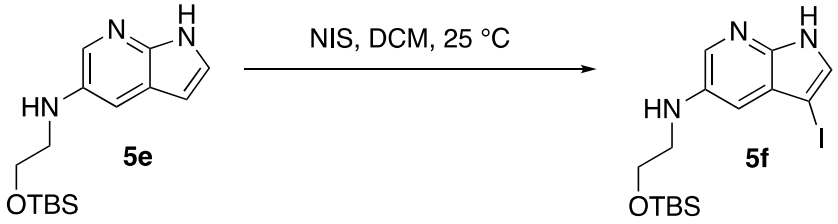


5d **5e**

[0545] Uma mistura do composto 5d (8,00 g, 60,1 mmol, 1,00 eq), composto 5b (8,38 g, 48,1 mmol, 9,16 mL, 0,8 eq), HOAc (36,1 mg, 601 µmol, 34,4 µL, 0,01 eq) e em DCM (50 mL) foi agitada a 25° C durante 1 hora, em seguida, $NaBH(OAc)_3$ (25,5 g, 120 mmol, 2,00 eq) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada a 25° C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo: etil acetato = 3:1) indicou que o composto 5d (R_f = 0,50)

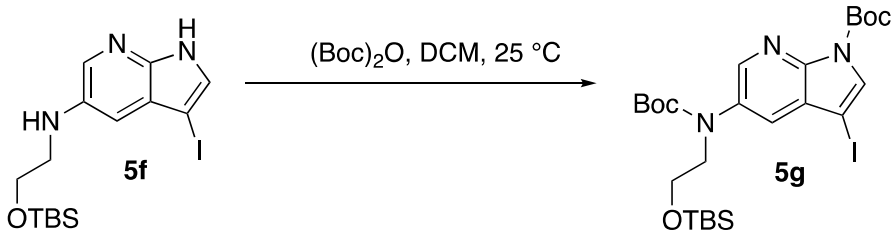
foi consumido e um novo ponto principal com polaridade maior (R_f = 0,30) foi detectado. LCMS mostrou que o composto 5d foi consumido, vários novos picos emergiram e 79,7% da área total do pico foi o composto desejado (R_t = 0,822). A mistura reacional foi diluída com $NaHCO_3$ saturado (200 mL) e extraída com DCM (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (100 mL), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, éter de petróleo: etil acetato = 100:1 a 10:1, TLC (éter de petróleo: etil acetato = 3:1, R_f = 0,3) Composto 5e (1,50 g, 5,15 mmol, 8,57% de rendimento) foi obtido como um sólido branco. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,10 (s, 1H) 7,76 (d, J = 2,58 Hz, 1H) 7,25 (t, J = 2,92 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 2,46 Hz, 1H) 6,19 (d J = 3,30, 1,96 Hz, 1H) 5,06 (t, J = 6,12 Hz, 1H) 3,75 (t, J = 6,04 Hz, 2H) 3,16 (q, J = 5,98 Hz, 2H) 0,86 - 0,90 (m, 9H) 0,02 - 0,06 (m, 6H). LCMS m / z = 292,1 $[M + H]^+$.

[0546] Procedimento Geral O e Preparação do Composto 5f



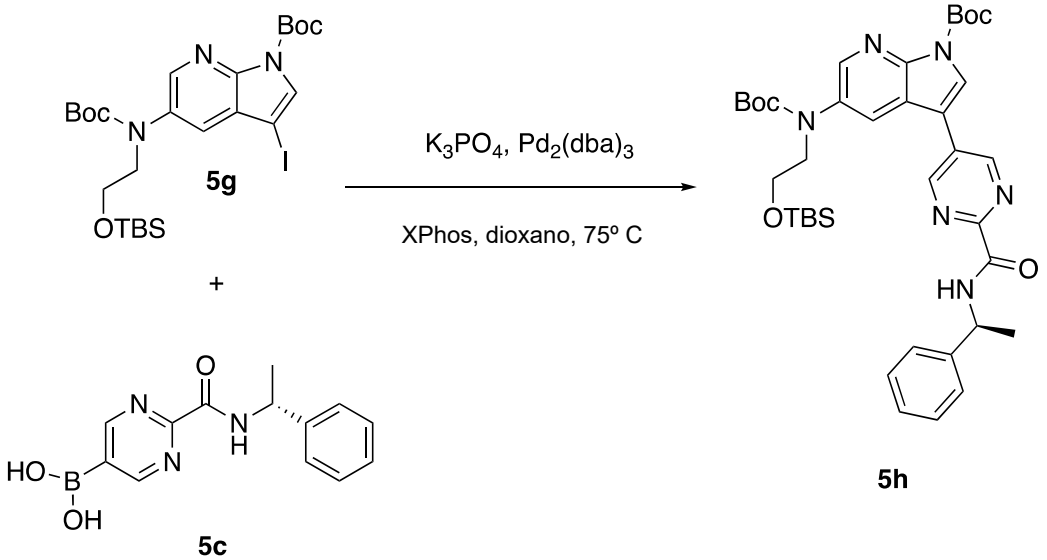
[0547] A uma solução do composto 5e (1,00 g, 3,43 mmol, 1,00 eq) em DCM (20 mL) foi adicionado NIS (849 mg, 3,77 mmol, 1,10 eq) a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 30 minutos. TLC (éter de petróleo: etil acetato = 3:1) indicou que o composto 5e (R_f = 0,40) foi consumido e um novo ponto principal com polaridade mais baixa (R_f = 0,45) foi detectado. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, éter de petróleo: etil acetato = 2:1, TLC: éter de petróleo: etil acetato = 3:1, R_f = 0,45). O composto 5f (333 mg, 798 µmol, 23,3% de rendimento) foi obtido como um sólido branco.

[0548] Procedimento Geral P e Preparação do Composto 5g



[0549] Uma mistura do composto 5f (333 mg, 798 µmol, 1,00 eq), $(Boc)_2O$ (697 mg, 3,19 mmol, 733 µL, 4,00 eq) em DCM (5 mL) foi agitada a 25° C durante 1 hora. LCMS mostrou que o composto 5f foi consumido. Vários novos picos foram mostrados em LCMS e 46,2% da área total do pico correspondeu ao composto desejado (R_t = 1,25). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, éter de petróleo: etil acetato = 100:1 a 30:1, éter de petróleo: etil acetato = 5:1, R_f = 0,80). O composto 5g (600 mg, bruto) foi obtido como um óleo amarelo. LCMS m / z = 618,2 $[M + H]^+$.

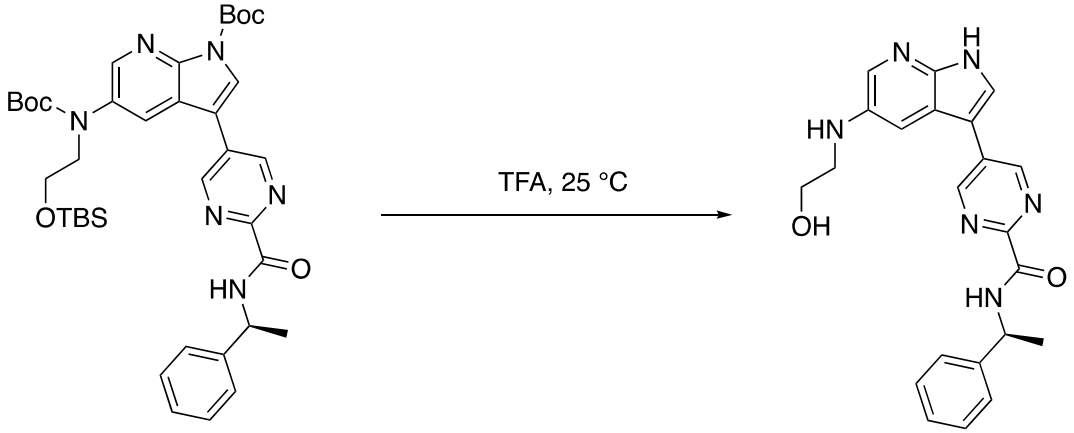
[0550] Procedimento Geral Q e Preparação do Composto 5h



[0551] Uma mistura de composto 5g (600 mg, 972 µmol, 1,00 eq), composto 5c, K_3PO_4 (2 M, 1,46 mL, 3,00 eq), $Pd_2(dba)_3$ (88,9 mg, 97,2 µmol, 0,1 eq) e XPhos (92,6 mg, 194 µmol, 0,2 eq) em dioxano (6 mL) foi desgaseificada e purgada com gás nitrogênio 3 vezes e, em seguida, a mistura foi agitada a 75° C durante 1 hora sob atmosfera de nitrogênio. LCMS mostrou que o composto desejado (R_t = 1,16)

representou 38,6% da área total do pico. TLC (éter de petróleo: etil acetato = 1:1) indicou que o composto 5g (R_f = 0,90) foi consumido e um novo ponto principal com maior polaridade (R_f = 0,10) foi detectado. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. Em seguida, a mistura foi extraída com DCM (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (20 mL), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, éter de petróleo: etil acetato = 20:1 a 3:1, TLC: éter de petróleo: etil acetato = 1:1, R_f = 0,10). O composto 5h (380 mg, 530 µmol, 54,6% de rendimento) foi obtido como um óleo amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,33 (s, 2 H) 9,17 (d, J = 8,38 Hz, 1H) 8,50 (s, 1H) 8,41 (s, 1H) 8,31 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 7,62 Hz, 2 H) 7,34 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 3,75 - 3,81 (m, 2 H) 3,66 - 3,72 (m, 2 H) 1,65 (s, 9 H) 1,54 (d, J = 7,00 Hz, 3 H) 1,31 - 1,43 (m, 9 H) 0,76 (s, 9 H) -0,05 (s, 6 H). LCMS m / z = 717.4 $[M + H]^+$.

[0552] Procedimento Geral R e Preparação do Composto 68



5h **68**

[0553] Uma mistura do composto 5h (380 mg, 488 µmol, 1,00 eq) em TFA (4,26 g, 37,3 mmol, 2,76 mL, 76,4 eq) foi agitada a 25° C durante 6 minutos. LCMS mostrou que o composto 5h foi consumido. Vários novos picos foram mostrados em LCMS e 87,6% da área total do pico correspondeu ao composto desejado (R_t = 0,779). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo.

O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (condição FA, coluna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 µm; fase móvel: [água (0,225% FA)-ACN]; B%: 14% - 34%, 8 min). O composto 68 (90,0 mg, 222 µmol, 45,4% de rendimento, 99,2% de pureza) foi obtido como um sólido amarelo. ^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,24 (s, 2H) 7,91 - 7,99 (m, 2H) 7,67 (d, J = 2,50 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 7,50 Hz, 2H) 7,35 (t, J = 7,58 Hz, 2H) 7,23 - 7,28 (m, 1H) 5,31 (q, J = 6,74 Hz, 1H) 3,80 (t, J = 5,62 Hz, 2H) 3,35 (t, J = 5,62 Hz, 2H) 1,64 (d, J = 7,00 Hz, 3H). LCMS m / z = 403,2 $[M + H]^+$.

[0554] Experimentos Biológicos

[0555] Ensaio de Retardo de Crescimento de Linhagem Celular

[0556] As células foram semeadas em densidades de 1.000 a 5.000 células por poço em placas de cultura de tecidos de 48 poços. Após um período de repouso de 24 h, as células foram tratadas com composto a 10 µM, 2 µM, 0,4 µM, 0,08 µM, 0,016 µM e 0,0032 µM. Um grupo de células foi tratado com o veículo no qual o composto foi preparado e serviu como um controle. As células foram cultivadas na presença de compostos por 6 dias e foram contadas no dia 0 e no dia 6. Todas as contagens de células foram realizadas usando um imageador de placa Synentec Cellavista. As células que não receberam o composto foram contadas no dia 1 e esta contagem foi usada como linha de base para o cálculo da inibição de crescimento. A inibição de crescimento foi calculada como uma razão das duplicações da população de células na presença de composto versus a ausência de composto. Se o tratamento resultou em uma perda líquida de células a partir da linha de base, a letalidade percentual foi definida como a diminuição no número de células em poços tratados em comparação com as contagens no dia 1 de poços não tratados após a semeadura. Os valores de IC_{50} para cada composto foram calculados ajustando as curvas aos pontos de dados de cada ensaio de dose-resposta usando a função Proc NLIN em SAS para Windows versão 9.2 (SAS Institute, Inc.).

[0557] Designação de Coortes de Sensibilidade e Resistência e Cálculo dos

Valores Médios de IC_{50}

[0558] As linhagens de células de câncer humano foram agrupadas como “sensíveis” ou “resistentes” à inibição de ERK1 com base no fato de se o seu crescimento foi retardado por KO-947 (ou seja, 1,5,6,8-tetrahidro-6-(fenilmetil)-3-(4-piridinil)-7H-pirazolo [4,3-g] quinazolin-7-ona) e SCH772984 (isto é, (3R)-1-[2-oxo-2-[4-[4-(2-pirimidinil) fenil]-1-piperazinil] etil]-N-[3-(4-piridinil)-1H-indazol-5-il]-3-pirrolidinocarboxamida) (dados não mostrados; ver Tabela 4). Essas coortes sensíveis e resistentes foram interrogadas quanto à resposta a cada composto, e os IC_{50} foram calculados para cada linhagem de células usando a mesma técnica descrita acima. Os IC_{50} médios para as coortes sensíveis e resistentes foram calculados como médias geométricas do grupo. Consultar a Tabela 3. “A” representa um IC_{50} de 250 nM ou menos, “B” representa um IC_{50} de 251 nM a 500 nM e “C” representa um IC_{50} maior do que 500 nM.

[0559] Ensaio de Inibição Enzimática ERK1 e 2

[0560] Para o ensaio de determinação de K_i, soluções estoque 200 μM de compostos foram submetidas a uma diluição semilogarítmica em série usando DMSO 100% como solvente. Foram preparadas 10 concentrações distintas, com um desfecho de diluição de 6×10^{-9} M em DMSO 100%. DMSO 100% foi usado como um controle. 10 μL de cada uma das diluições em série foram aliquotados em poços separados de uma placa de 96 poços e 90 μL de água foram adicionados a cada um desses poços. A placa foi agitada completamente, e 5 μL de cada um dos poços da placa foram transferidos para os poços da placa de ensaio. O volume final dos poços na placa de ensaio foi de 50 μL. Todos os compostos foram testados em 10 concentrações de ensaio na faixa de 2×10^{-6} M a 6×10^{-11} M. A concentração final de DMSO nos poços da placa de ensaio foi de 1% em todos os casos. Consultar a Tabela 3. “A” representa um K_d de 10 nM ou menos, “B” representa um K_d de 11 nM a 100 nM e “C” representa um K_d maior do que 100 nM.

[0561] Ensaio Caco-2 (P_{app} A para B)

[0562] O grau de permeabilidade intestinal humana bidirecional para compostos foi estimado usando um ensaio de permeabilidade de células Caco-2. As células Caco-2 foram semeadas em membranas de polietileno em placas de 96 poços. O meio de crescimento foi atualizado a cada 4 a 5 dias até as células formarem uma monocamada de células confluentes. HBSS com HEPES 10 mM em pH 7,4 foi usado como o tampão de transporte. Os compostos foram testados em 2 μM bidirecionalmente em duplicata. Digoxina, nadolol e metoprolol foram incluídos como padrões. A digoxina foi testada a 10 μM bidirecionalmente em duplicata, enquanto o nadolol e o metoprolol foram testados a 2 μM na direção de A para B em duplicata. A concentração final de DMSO foi ajustada para menos de 1% para todos os experimentos. A placa foi incubada por 2 horas em uma incubadora de CO_2 a 37° C, com CO_2 5% em umidade saturada. Após a incubação, todos os poços foram misturados com acetonitrilo contendo um padrão interno, e a placa foi centrifugada a 4.000 rpm por 10 minutos. 100 μL de sobrenadante foram coletados de cada poço e diluídos com 100 μL de água destilada para análise LC / MS / MS. As concentrações dos compostos de teste e de controle na solução de partida, solução doadora e solução receptora foram quantificadas por LC / MS / MS, usando a razão da área de pico de analito / padrão interno.

[0563] O coeficiente de permeabilidade aparente P_{app} (cm / s) foi calculado usando a equação:

[0564] $P_{app} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_0)$,

[0565] onde dC_r / dt é a concentração cumulativa do composto na câmara receptora em função do tempo (μM / s); V_r é o volume da solução na câmara receptora (0,075 mL no lado apical, 0,25 mL no lado basolateral); A é a área de superfície para o transporte, que é 0,0804 cm^2 para a área da monocamada; e C_0 é a concentração inicial na câmara doadora (μM). Os escores de P_{app} são apresentados na Tabela 3

para os compostos da invenção.

[0566] A razão de efluxo foi calculada usando a equação:

[0567] Razão de efluxo = P_{app} (BA) / P_{app} (AB)

[0568] A recuperação percentual foi calculada usando a equação:

[0569] % de recuperação = 100 x [(V_r x C_r) + (V_d x C_d)] / (V_d x C_0),

[0570] onde V_d é o volume nas câmaras doadoras, que é de 0,075 mL no lado apical e 0,25 mL no lado basolateral; e C_d e C_r são as concentrações finais do composto de transporte nas câmaras doadora e receptora, respectivamente.

[0571] Medição da Estabilidade Metabólica do Composto

[0572] A estabilidade metabólica dos compostos foi determinada em hepatócitos de camundongos e ratos. As meias-vidas dos compostos são apresentadas na Tabela 3 em minutos. Os compostos foram diluídos para 5 µM em meio E de Williams a partir de soluções estoque 10 mM. 10 µL de cada composto foram aliquotados em um poço de uma placa de 96 poços e as reações foram iniciadas aliquotando 40 µL de uma suspensão de 625.000 células / mL em cada poço. A placa foi incubada a 37° C com CO_2 5%. Em cada ponto no tempo correspondente, a reação foi interrompida por resfriamento rápido com ACN contendo padrões internos (IS) a 1:3. As placas foram agitadas a 500 rpm durante 10 min, e depois centrifugadas a 3.220 x g durante 20 minutos. Os sobrenadantes foram transferidos para outra placa de 96 poços contendo uma solução de diluição. Os sobrenadantes foram analisados por LC / MS / MS.

[0573] A meia-vida dos compostos foi estimada usando a seguinte equação:

[0574] % de Composto Restante =

[0575] <u>Razões de área de pico do composto testado vs. padrão interno no ponto final</u>

[0576] Razões de área de pico do composto testado vs. padrão interno no ponto de partida

[0577] Estudos de Xenoenxerto de Camundongo

[0578] Modelos de xenoenxerto de linhagens de células de câncer humano foram estabelecidos em camundongos nus atímicos CD-1 de seis semanas de idade por injeção subcutânea de 1,0 a 3,0 x 10^7 células com ou sem matrigel 50%. Quando os tumores atingiram um tamanho médio de 150 a 300 mm^3, os camundongos (n = 8) foram randomizados em grupos de tratamento. Os xenoenxertos de tumor foram medidos com paquímetros três vezes por semana, e o volume do tumor (em mm^3) foi determinado multiplicando altura x largura x comprimento. As diferenças estatísticas entre os braços de tratamento em pontos no tempo específicos foram realizadas usando um teste t de Student pareado de duas caudas. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Os compostos foram formulados em HEC 1% em tampão fosfato 25 mM (pH = 2) e doseados por gavagem oral diária (PO). Os dados foram analisados usando o software StudyLog a partir de StudyDirector (San Francisco, CA). Ver Figura 5 - Figura 10.

[0579] Estudos de Farmacocinética e Saturação de Dose Única em Ratos

[0580] Para a análise farmacocinética (PK) dos compostos, ratos fêmeas Sprague-Dawley não portadores de tumor, 3 por grupo de dosagem, receberam uma dose única de gavagem oral (PO) de 10, 50 ou 100 mg / kg de composto seguido de coleta de sangue da veia safena nos seguintes pontos no tempo após a dosagem: 30, 60, 120, 240, 480 e 1.440 minutos. Para a dosagem, o composto foi preparado em um veículo de Tween80 a 2% e metil celulose a 0,5% em concentrações de trabalho de 1, 5 e 10 mg / mL.

[0581] Para a preparação em plasma, o sangue total foi coletado em tubos tratados com EDTA. As células foram removidas do plasma por centrifugação por 10 minutos a 1.000 - 2.000 x g usando uma centrífuga refrigerada. A fração de plasma foi removida e armazenada a -80° C. A quantidade (ng / mL) de composto em cada amostra de plasma foi determinada por espectrometria de massas (LC-MS / MS). Para

esta análise, uma alíquota de 50 µL de amostra desconhecida, padrão de calibração, controle de qualidade, controle de qualidade diluído, amostras em branco simples e em branco duplas foram adicionadas ao tubo de 1,5 mL. Cada amostra (exceto a amostra em branco dupla) foi resfriada rapidamente com 250 µL de solução de padrão interno (Labetalol & tolbutamida & Verapamil & dexametasona & gliburida & Celecoxib 100 ng / mL para cada) respectivamente (a amostra em branco dupla foi resfriada rapidamente com 250 µL de ACN), e então a mistura foi misturada em vórtice e centrifugada por 15 min a 12000 g, 4º C. 50 µL de sobrenadante foram transferidos para uma placa de 96 poços e centrifugados por 5 min a 3220g, 4º C, então 1 µL de sobrenadante foi injetado diretamente para análise LC-MS / MS. As concentrações específicas de analito foram determinadas contra uma curva padrão (100.000 - 1 ng / mL) e as concentrações médias +/- desvio padrão foram calculadas. Ver a Figura 3.

[0582] Estudos de Farmacocinética e Saturação de Dose Única em Camundongos

[0583] Para a análise farmacocinética (PK) dos compostos, camundongos nus atímicos não portadores de tumor CD-1 de seis semanas de idade receberam uma dose PO única do composto seguida por coleta de sangue da veia safena nos seguintes pontos no tempo após a dosagem: 15, 30, 60, 120, 240, 480 e 1.440 minutos. Nenhum camundongo sangrou mais de duas vezes no período de 1.440 minutos. Amostras não tratadas foram coletadas a partir de animais de controle com veículo. Para a preparação em plasma, o sangue total foi coletado em tubos tratados com EDTA. As células foram removidas do plasma por centrifugação por 10 minutos a 1.000 - 2.000 x g usando uma centrífuga refrigerada. A fração de plasma foi removida e armazenada a -80° C.

[0584] A fim de determinar a concentração na qual a exposição ao fármaco satura, os camundongos foram doseados conforme descrito acima com concentrações crescentes de composto cobrindo um intervalo de concentração log-

fold (10 mg / kg a 100 mg / kg). Camundongos triplicados foram usados para cada ponto no tempo de coleta e dose.

[0585] Para determinar a quantidade (ng / ml) de composto na circulação periférica, as amostras de plasma foram analisadas por espectrometria de massas (HPLC). Para esta análise, 20 µL de amostra de plasma foram misturados com dois volumes de solução de padrão interno gelada (ISS), e centrifugados a 6.100 g por 30 minutos. ISS continha acetonitrilo com 100 ng / mL de composto, 50 ng / mL de dextrometorfano e 50 ng / mL de imipramina. As alíquotas do sobrenadante foram transferidas para uma placa de amostrador automático e diluídas com dois volumes de ácido fórmico a 0,2% em água. As concentrações específicas de analito foram determinadas contra uma curva padrão (10.000 - 5 ng / ml), e as concentrações médias +/- desvio padrão foram calculadas. Ver a Figura 1 e a Figura 2.

[0586] Estudos de Dose Máxima Tolerada em Camundongos

[0587] Para estudos de determinação de dose máxima tolerada (MTD), camundongos nus atímicos CD-1 não portadores de tumor foram randomizados em 5 grupos de tratamento (5 camundongos por grupo) e tratados com 400, 300, 200, 100, 50 ou 25 mg / kg de composto por PO diário, ou 200, 100, 50, 25 ou 12,5 mg / kg de composto por PO duas vezes ao dia. Os camundongos foram pesados diariamente e a % de perda de peso corporal foi calculada em relação aos pesos corporais individuais dos camundongos no início do tratamento. Os estudos foram continuados durante 14 dias ou até > 10% da perda de peso corporal média do grupo ser observada nos animais. A MTD foi determinada como a dose mais alta na qual foi observada uma perda média de peso corporal de < 10% ao longo de 14 dias de dosagem. Ver a Figura 4.

[0588] Western Blot para Total e pRSK

[0589] Para os ensaios de Western blot (ver Figura 14), os lisados de proteína foram obtidos a partir das linhagens de células de câncer de melanoma humano M275

ou M202. Para o ensaio, as células foram semeadas em placas de 10 cm e tratadas 24 horas mais tarde com 200 nM do composto de teste em DMSO ou controle de DMSO durante 4,5 ou 24 horas. Após o período de tratamento, as células foram lavadas duas vezes em PBS gelado e lisadas por 15 minutos a 4° C usando um tampão de lise suave (Cell Signaling Technology) contendo uma mistura de inibidores de protease (Calbiochem) e 1 mmol / L de fenilmetilsulfonilfluoreto. O material insolúvel foi removido por centrifugação a 10.000 x g durante 10 minutos. A concentração de proteína de cada amostra foi quantificada por BCA (Pierce), resolvida por SDS-PAGE e transferida para membranas de nitrocelulose (iBlot, Invitrogen Life Technology). A proteína RSK total (32D7, Cell Signaling Technologies) e fosforilada (Tyr359; D1E9, Cell Signaling Technology) foi detectada usando os clones de anticorpo indicados. Todos os blots foram repetidos em duplicata e os níveis relativos de proteínas individuais em comparação com um controle de carregamento (α-tubulina) (11H10; Cell Signaling Technology) foram quantificados usando o reagente quimiofluorescente ECL Plus (Amersham Biosciences) e o ChemiDocTM Touch Imaging System (BioRad).

[0590] Seleção de Inibidores Guiada por Atividade

[0591] Subgêneros de inibidores de ERK1 / 2 com propriedades desejáveis foram identificados usando uma combinação de dados in vitro.

[0592] Em particular, os resultados dos ensaios descritos acima (por exemplo, Ensaio de Retardo de Crescimento de Linhagem Celular, Ensaio de Inibição Enzimática ERK1 e 2, Ensaio Caco-2 (P_{app} A para B), Medição de Estabilidade Metabólica do Composto, Designação de Coortes de Sensibilidade e de Resistência e Cálculo dos Valores Médios de IC_{50} e Western Blot para Total e pRSK) foram usados para selecionar compostos com características estruturais e funcionais definidas nos subgêneros de Fórmula (Ie).

[0593] Em particular, uma propriedade desejável dos compostos examinados

em linhagens de células sensíveis e resistentes, como descrito acima, é ter um IC_{50} médio para as linhagens de células sensíveis a fármacos da Tabela 4 de pelo menos cerca de 4 vezes mais potente do que o IC_{50} médio do composto para as linhagens de células resistentes a fármacos da Tabela 4.

[0594] Outra propriedade desejável dos compostos examinados em comparação com um veículo de controle é uma diminuição de cerca de 70% ou mais nos níveis de pRSK em células M275 após cerca de 5 horas de tratamento com o composto a uma concentração de cerca de 200 nM.

[0595] O versado na técnica reconheceria prontamente que os resultados de ensaios in vitro adicionais (por exemplo, inibição enzimática CYP, inibição de hERG, solubilidade de composto, análise de cinoma), bem como os resultados de ensaios in vivo (por exemplo, Estudos de Enxerto de Roedor, Farmacocinética de Roedores Estudos de Saturação de Dose Única, Estudos de Dose Máxima Tolerada para Roedores e Biodisponibilidade Oral) podem ser usados para identificar outros subgêneros de inibidores de ERK1 / 2 ou para estreitar subgêneros determinados usando outros resultados, por exemplo, os subgêneros de Fórmula (Ie).

[0596] Tabela 3

Composto	ERK1 K_d	ERK2 K_d	AvgSens IC_{50}	AvgRes IC_{50}	P_{app} A-para-B	Meia-vida
6	A	A	A	C	B	A
7	A	B	C	C		
8	C	C	C	C	A	
9	C	C	C	C		
10	C	C	C	C		
11	A	A	B	C	A	B
13	B	C	C	C		
15	B	B	C	C		
17	B	B	C	C		
18	B	B	C	C		
19	C	C	C	C		
20	A	A	A	C	B	A
21	A	B	B	C		
22	C	C	C	C	A	A

Composto	ERK1 K_d	ERK2 K_d	AvgSens IC_{50}	AvgRes IC_{50}	P_{app} A-para-B	Meia-vida
23	C	C			A	
24	B	B	C	C	C	
25	A	A	C	C	B	A
26	B	C	C	C	A	B
27	A	A	C	C	B	A
28	C	C	C	C	B	A
29	B	B	C	C	B	A
30	C	C				
31	A	A	C	C	B	B
32	A	A	B	C		
33	B	B				
34	A	B	C	C		
35	B	B	C	C		
36	A	B	C	C		
37	A	B	C	C		
38	B	B	C	C		
39	A	A	A	C		
40	A	A	A	C		
41	A	A	A	C		
42	A	A	C	C		
43	B	C	C	C		
44	A	A	A	C		
45	A	A	A	C		
46	A	A	B	C		
47	A	A	B	C		
48	A	B				
49	A	A	B	C		
50	A	A	A	C	B	A
51	B	B	B	C	A	
52	C	C	C	C	B	A
53	A	A	C	C	C	
54	B	B	C	C	B	A
55	B	B	C	C	B	
56	B	B	C	C	B	
57	C	C	C	C		
58	A	A				
59	B	A				
60	B	B	C	C		
61	A	A	B	C		
62	A	B	C	C		

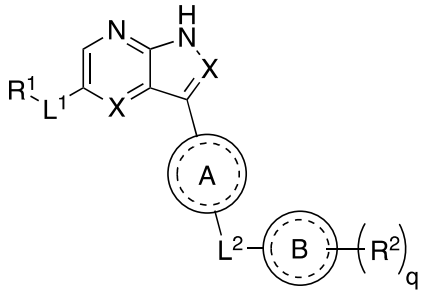
Composto	ERK1 K_d	ERK2 K_d	AvgSens IC_{50}	AvgRes IC_{50}	P_{app} A-para-B	Meia-vida
63	B	B				
64	B	B				
65	A	A	A	C		
66	A	A	C	C		
67	B	B	C	C		
68	B	B				

[0597] Tabela 4

Nome da Linhagem Celular	Coorte
SKMEL 2	Sensível
SKCO1	Sensível
SW403	Sensível
HT29	Sensível
M296	Sensível
WM 2664	Sensível
DU4475	Sensível
CAPAN 2	Sensível
HS 766T	Sensível
MIAPACA 2	Sensível
PANC 05.04	Sensível
PSN-1	Sensível
M275	Sensível
NCI-H520	Resistente
MCF-7	Resistente
MDA-MB-231	Resistente
LS123	Resistente
SW948	Resistente
LS174t	Resistente
NCI-H810	Resistente
NCI-H2126	Resistente
CAL-51	Resistente
NCI-H2172	Resistente
LS174T_E	Resistente
NCI-H446	Resistente
Pfeiffer	Resistente
BXPC 3	Resistente
NCI-H1651	Resistente

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura da Fórmula I:



(Fórmula I)

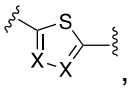
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

R^1 é hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, CN, OR^{1a}, SR^{1a}, $NR^{1a}R^{1b}$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, ou $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$;

L^1 é uma ligação, C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, C (O), O, $C(O)N(R^4)$ $(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$, cicloalquila ou heterociclila;



é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, $C(O)N(R^4)$ $(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, C(O)heterociclila, heterociclil-C(O), $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$ ou heterociclila, em que qualquer uma da dita heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais de arila opcionalmente substituída, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou halogênio;



é arila ou heteroarila;

R^2 se presente, em cada caso, é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

m é 0, 1, 2 ou 3; e

q é 0, 1, 2 ou 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é C_{1-5} alquila substituída.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é C_{1-5} alquila hidróxi-substituída.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é C_{1-5} alquila metóxi-substituída.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é heterociclila opcionalmente substituída.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é heterociclila não substituída.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é oxazolinila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é imidazolinila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é heterociclila substituída.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é heterociclila aril-substituída.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é oxazolinila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é $C(O)N(R^4)(C(R^4R^4))_m$.

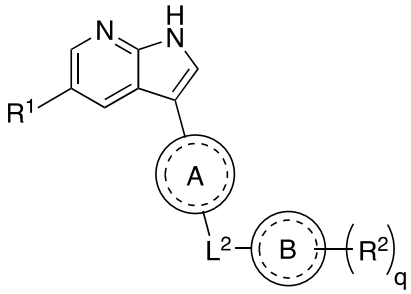
14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m é 1 ou 2.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada ocorrência de R^4 é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila; e m é 0, 1 ou 2.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é uma ligação.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é C(O)heterociclila.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ia':

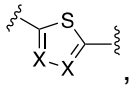


(Fórmula Ia')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

R^1 é heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

 é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

L^2 é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, $C(O)N(R^4)(C(R^4)_2)_m$, $(C(R^4)_2)_mC(O)N(R^4)$, C(O)heterociclila, heterociclil-C(O), $N(R^4)$, $S(O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(O)_2$, $S(O)_2$ ou heterociclila, em que qualquer uma da dita heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais de arila opcionalmente substituída, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou halogênio;

 é arila ou heteroarila;

R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

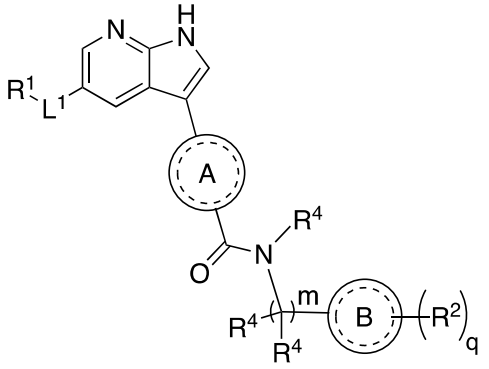
R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

m é 0, 1, 2 ou 3; e

q é 0, 1, 2 ou 3.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ib':



(Fórmula Ib')

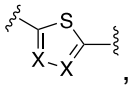
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

R^1 é hidrogênio, halogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, CN, OR^{1a}, SR^{1a}, $NR^{1a}R^{1b}$, N (R^{1a})C(O)R^{1a}, ou C(O)N(R^{1a})(R^{1b});

L^1 é uma ligação ou é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída, C(O), O, C(O)N(R^4)($C(R^4)_2$)$_m$, ($C(R^4)_2$)$_m$C(O)N(R^4), N(R^4), S(O)$_2$N(R^4), N(R^4)S(O)$_2$, S(O)$_2$, cicloalquila ou heterociclila;



é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser

opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;



é arila ou heteroarila;

R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

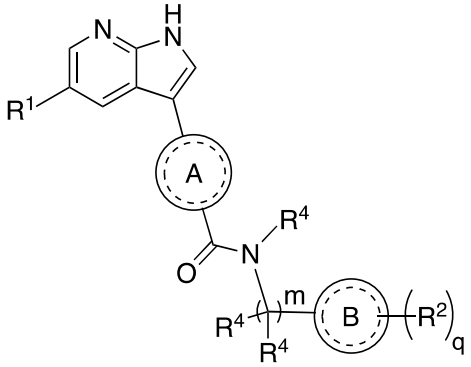
R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

m é 0, 1, 2 ou 3; e

q é 0, 1, 2 ou 3.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula I tem a estrutura de Fórmula Ic':



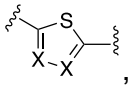
(Fórmula Ic')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

R^1 é heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;



é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;



é arila ou heteroarila;

R^2 se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

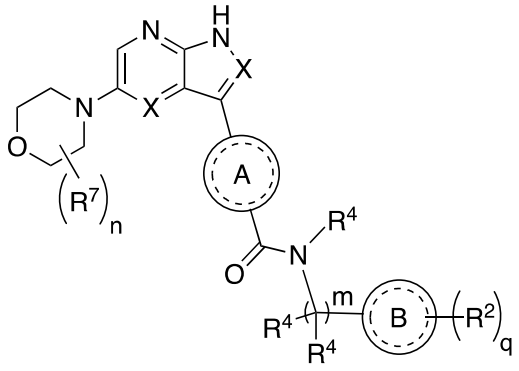
R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

m é 0, 1, 2 ou 3; e

q é 0, 1, 2 ou 3.

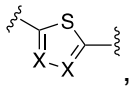
21. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura da Fórmula II:



(Fórmula II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

 é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;

 é arila ou heteroarila;

R^2 se presente, em cada caso é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída de forma independente, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente

substituída;

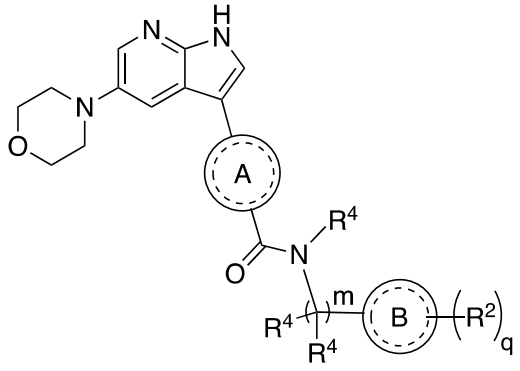
R^7, quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

q é 0, 1, 2 ou 3.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula II tem a estrutura de Fórmula IIa:

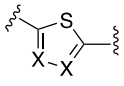


(Fórmula IIa)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:



é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;



é arila ou heteroarila;

R^2, se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados,

formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, aminoalquila, hidroxialquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

m é 0, 1, 2 ou 3; e

q é 0, 1, 2 ou 3.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 21 ou reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m é 1 ou 2.

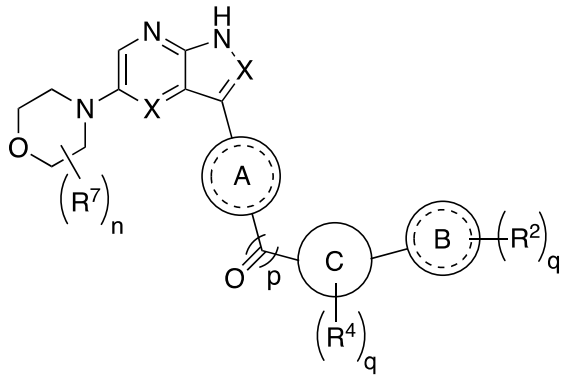
24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 1; e R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 1; e R^2 é C_{1-6} alquila não substituída.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 1; e R^2 é C_{1-6} alquila substituída.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 1; e R^2 é halogênio.

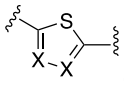
28. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura da Fórmula III:



(Fórmula III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:


é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou , em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;

X em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de CH e N;


é arila ou heteroarila;


é heterociclila;

R^2, se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila

opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

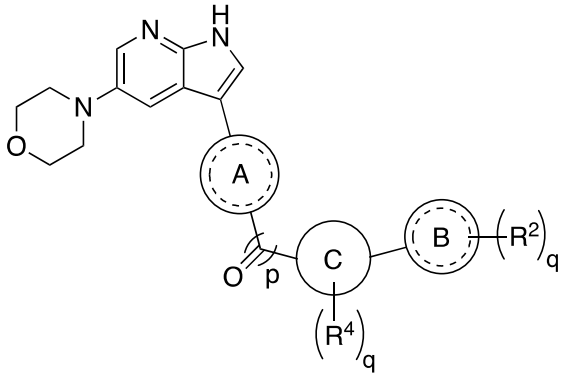
R^7, quando presente, é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0 ou 1; e

q é, em cada caso, independentemente 0, 1, 2 ou 3.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de Fórmula III tem a estrutura de Fórmula IIIa:

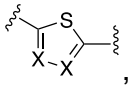


(Fórmula IIIa)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:



é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou 

, em que qualquer um de piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída e $N(R^3)_2$;



é arila ou heteroarila;



é heterociclila opcionalmente substituída;

R^2, se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, alcóxi, cicloalquila opcionalmente substituída, CN, $NR^{1a}R^{1b}$, $C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$, $N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, halogênio ou CF_3;

cada um de R^{1a} e R^{1b} é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; ou R^{1a} e R^{1b}, juntamente com o N ao qual estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é, em cada caso, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R^4 é, em cada caso, independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

p é 0 ou 1; e

q é, em cada caso, independentemente 0, 1, 2 ou 3.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q, em cada caso, é 1; R^2 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; e R^4 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 28 ou reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q, em cada caso, é 1; R^2 é C_{1-6} alquila não substituída; e R^4 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 28 ou reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q, em cada caso, é 1; R^2 é C_{1-6} alquila substituída; e R^4 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q, em cada caso, é 1; R^2 é halogênio; e R^4 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é piridinila, pirimidinila ou piridazinila.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é piridinila.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é pirimidinila.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é piridazinila.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é CH.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é arila bicíclica ou heteroarila bicíclica.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é arila.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é fenila.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

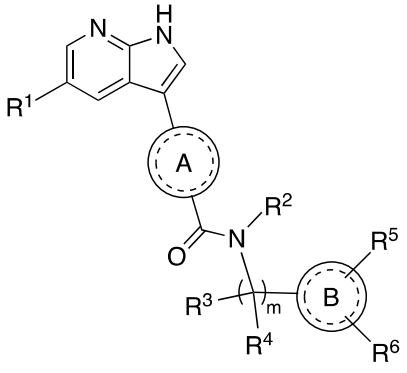
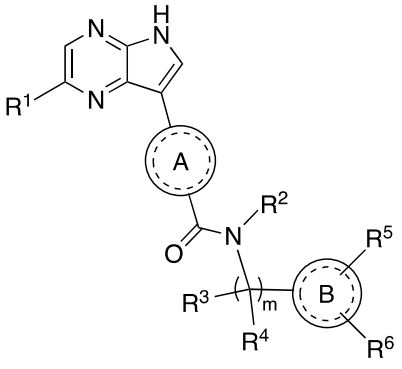
é heteroarila.

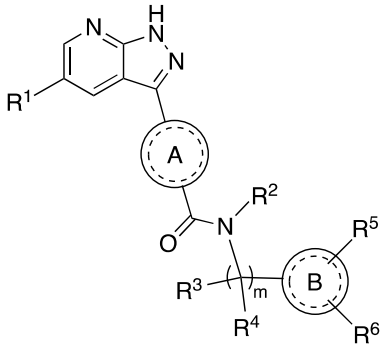
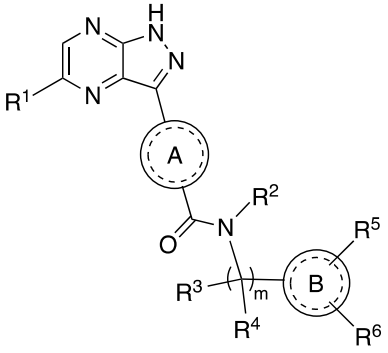
43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 

é pirrolila ou piridinila.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, 28, 29 e 34 a 43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é, em cada caso, independentemente 0 ou 1.

45. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura de Fórmula Ia, Ib, Ic ou Id:

 (Fórmula Ia),  (Fórmula Ib),

 (Fórmula Ic), ou  (Fórmula Id)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

 é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, tiofenila ou tiazolila;

 é fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tiofenila ou tiazolila;

m é 1 ou 2;

R^1 é tetrahidropiranila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tiofenila, alcinila, CN, amida, amino, acila ou aciloxi;

R^2 é hidrogênio, C_1-C_2 alquila, C_3-C_4 alquila, ciclopropila ou C_4-C_6 cicloalquila;

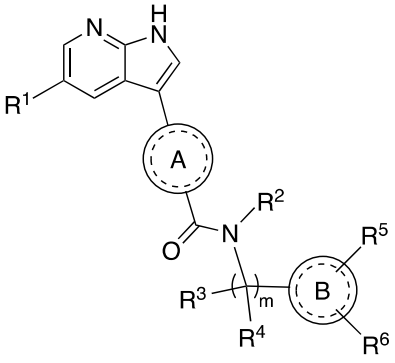
R^3 é hidrogênio, C_1-C_3 alquila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolila, C_3-C_6 cicloalquila, piperidinila, morfolinila, tetrahidropiranila ou alquinila;

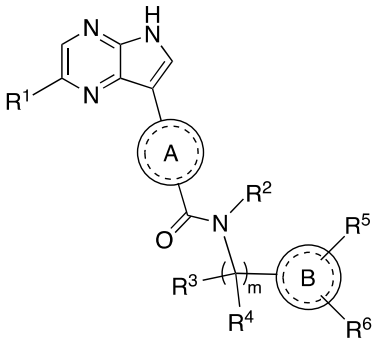
R^4 é hidrogênio ou metila; e

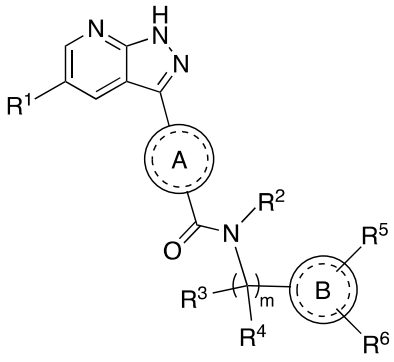
R^5 e R^6 são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_2 alquila ou NH_2.

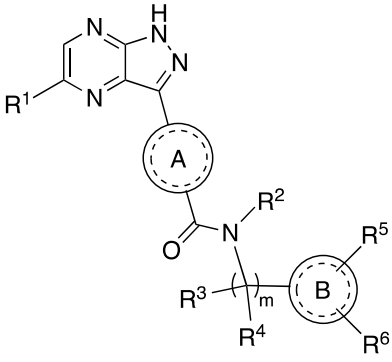
46. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura de

Fórmula Ia, Ib, Ic ou Id:


(Fórmula Ia),


(Fórmula Ib),

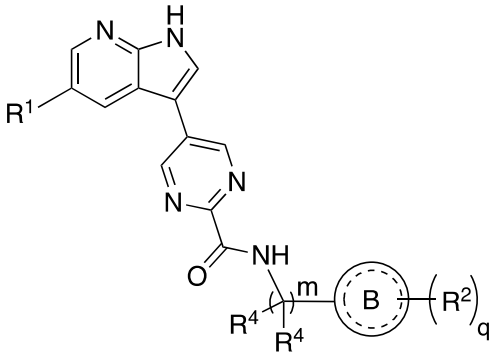

(Fórmula Ic), or


(Fórmula Id)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que o grupo para cada um de , , m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 é selecionado a partir da mesma linha da Tabela 1.

47. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura da Fórmula Ie:


(Fórmula Ie)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

R^1 é C_{2-4} alquenila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

 é arila;

R^2, se presente, em cada caso é independentemente C_{1-6} alquila, alcóxi, CN, halogênio ou CF_3 opcionalmente substituído;

R^4, em cada caso, é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila opcionalmente substituída ou C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{1-4} hidroxialquila ou cicloalquila;

m é 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2; e

em que o composto tem um ERK1 K_d de cerca de 10 nM ou inferior e um ERK2 K_d de cerca de 10 nM ou inferior.

48. Composto, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um IC_{50} médio de cerca de 250 nM ou inferior para as linhagens celulares sensíveis a fármacos na Tabela 4.

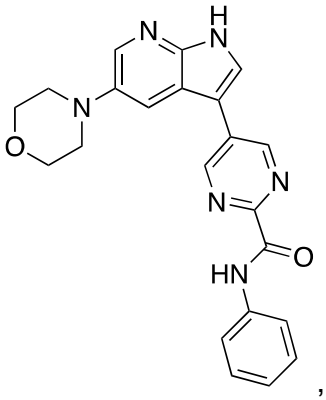
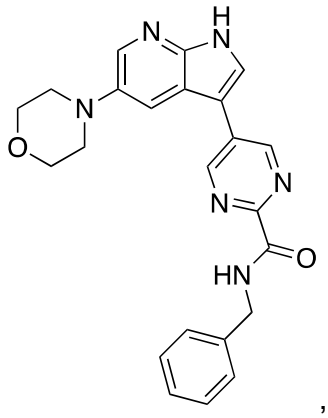
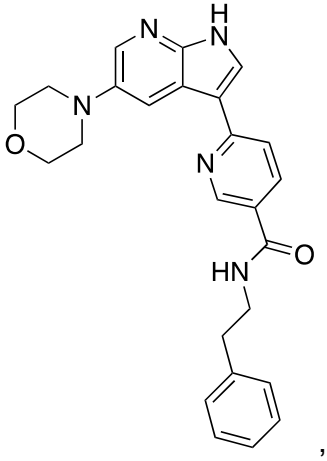
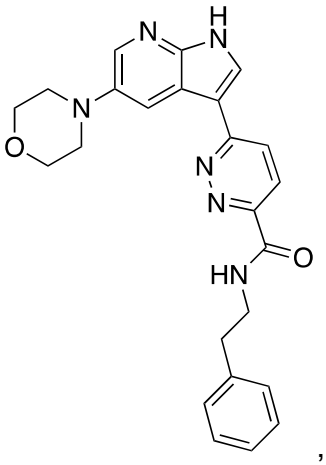
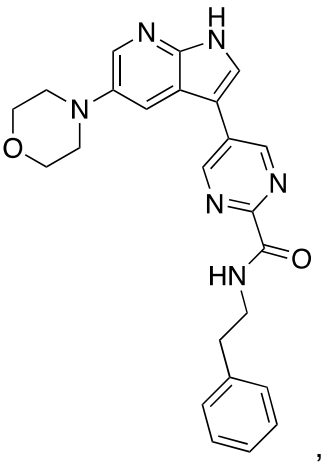
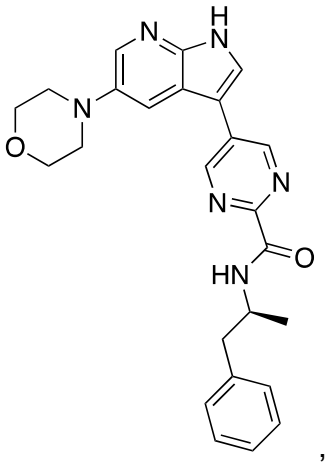
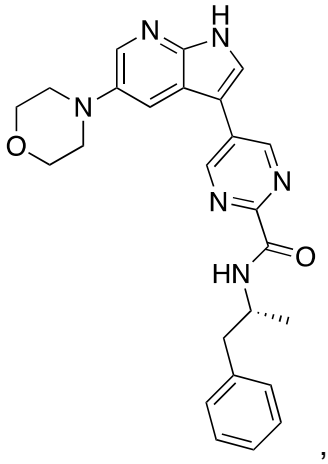
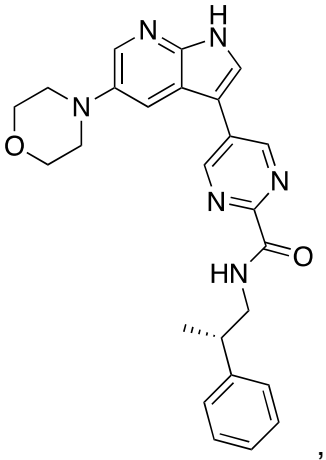
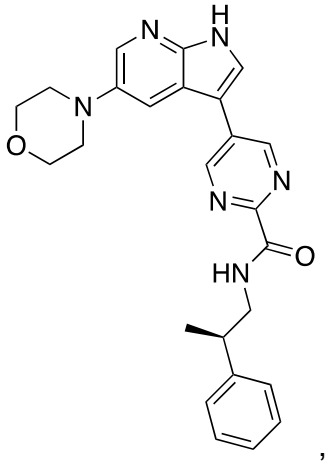
49. Composto, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o IC_{50} médio do composto para as linhagens celulares sensíveis a fármacos na Tabela 4 é pelo menos cerca de 4 vezes mais potente do que o IC_{50} médio do composto para as linhagens celulares resistentes a fármacos na Tabela 4.

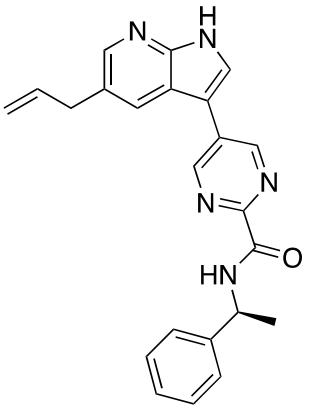
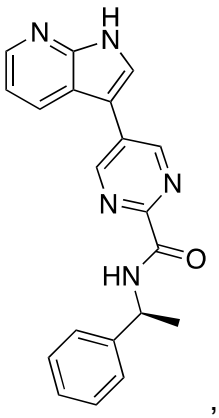
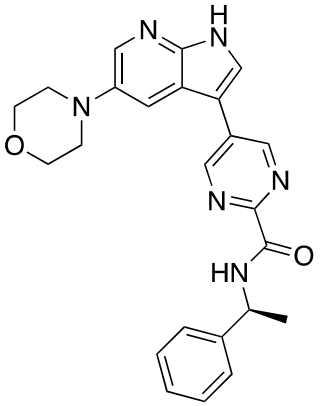
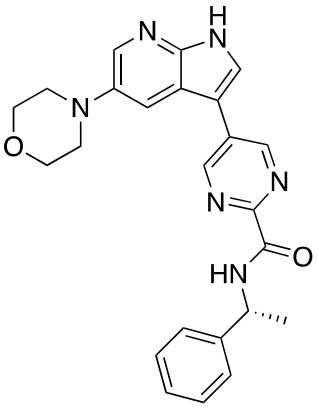
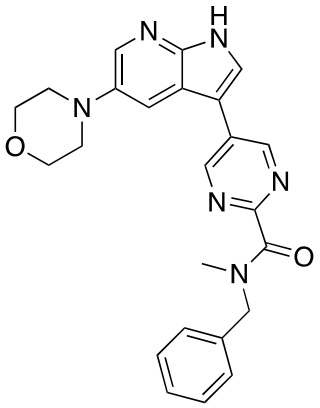
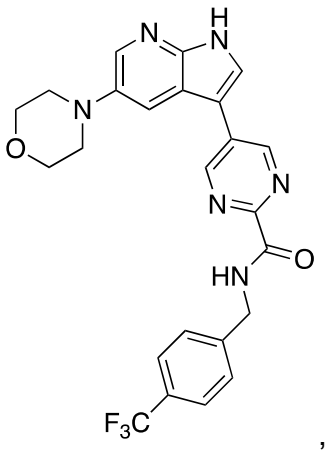
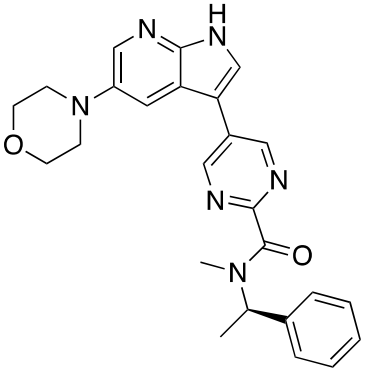
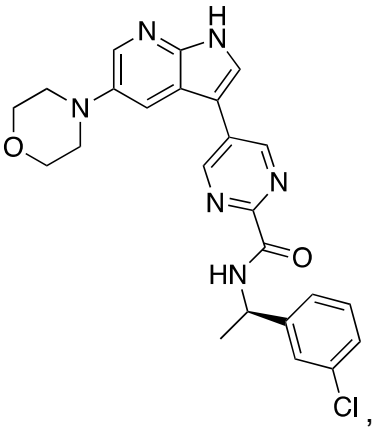
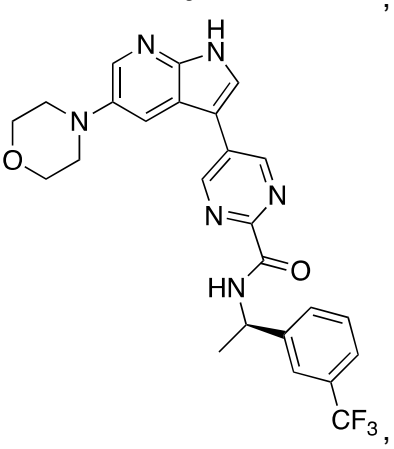
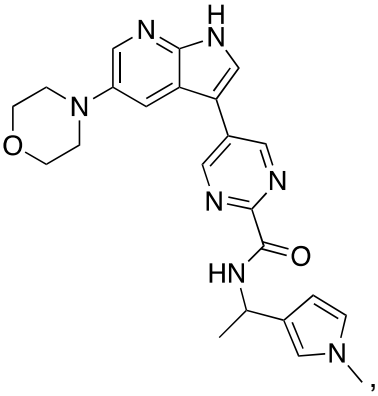
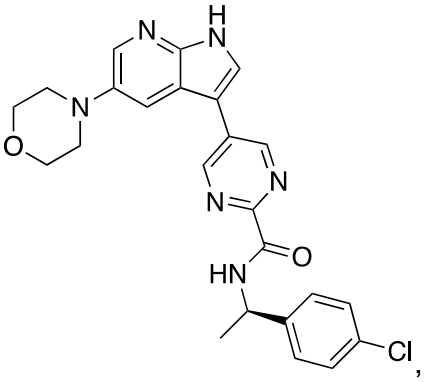
50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um escore P_{app} A-para-B de cerca de 0,07 ou superior.

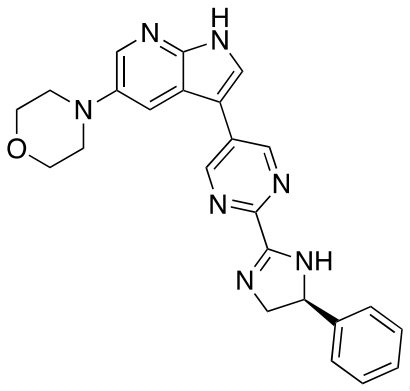
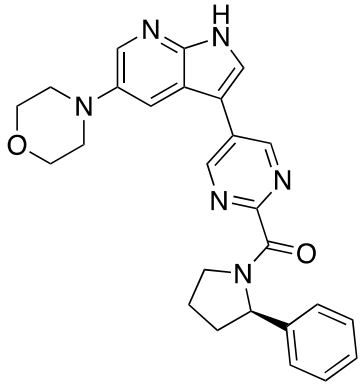
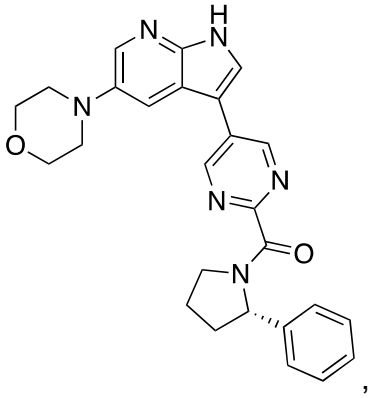
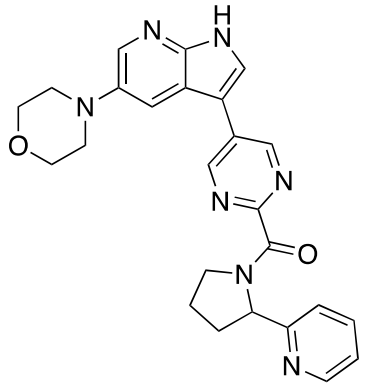
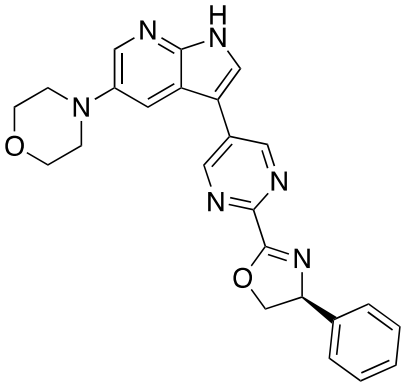
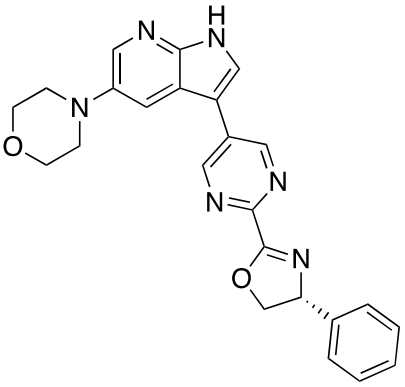
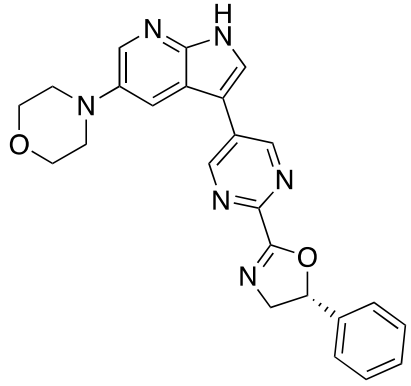
51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma meia-vida de cerca de 25 minutos ou mais.

52. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto causa uma diminuição no nível de pRSK de cerca de 70% ou mais a uma concentração de cerca de 200 nM.

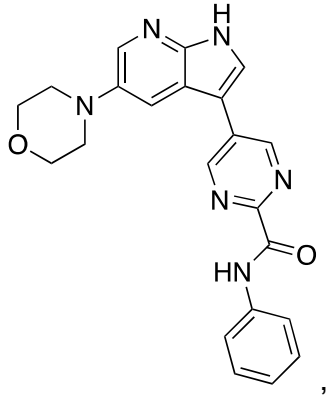
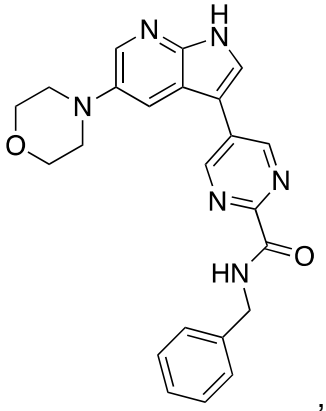
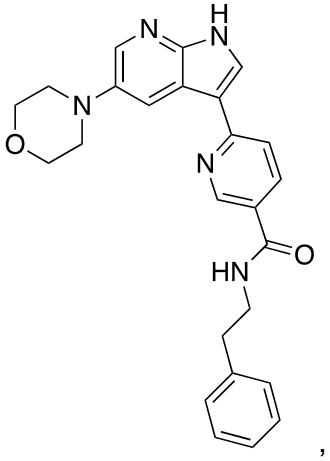
53. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir de:

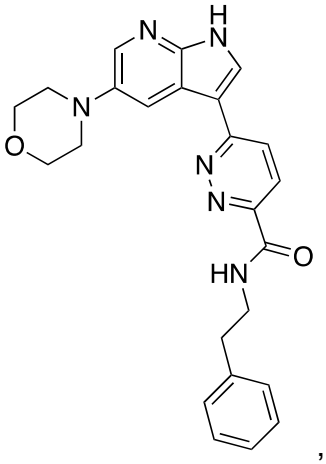
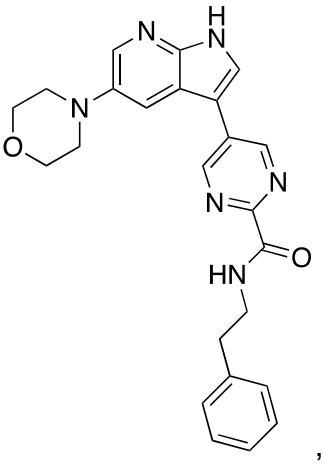
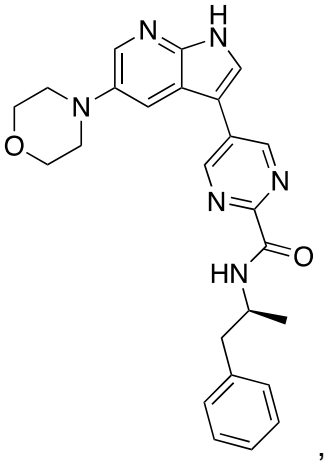
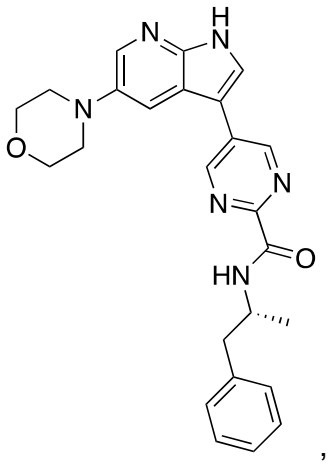
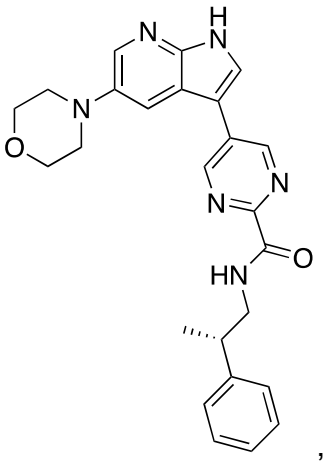
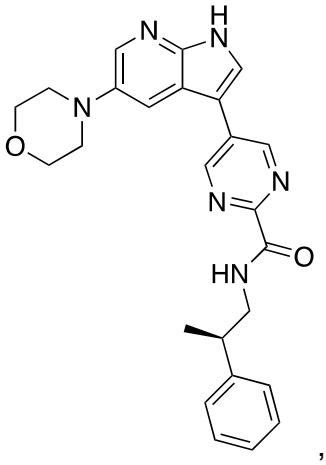
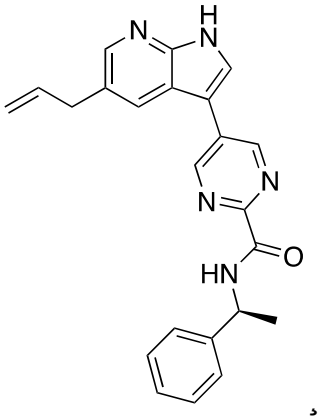
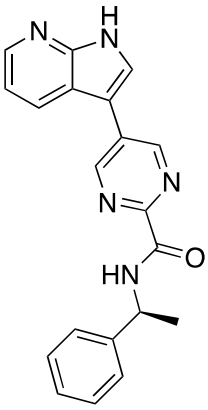
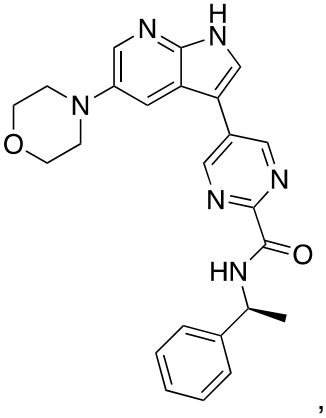

,

,

,

,

,

,

,

,

,

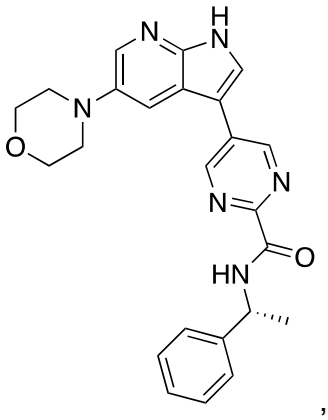
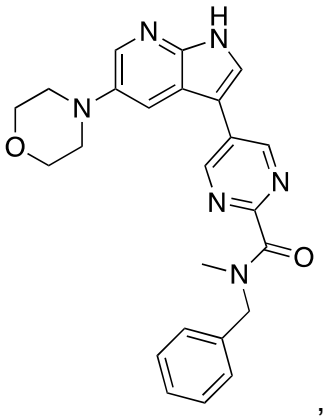
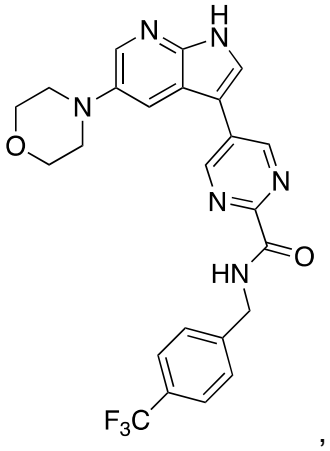
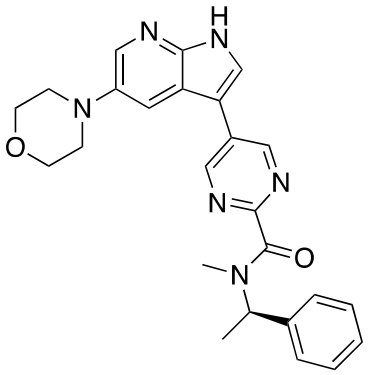
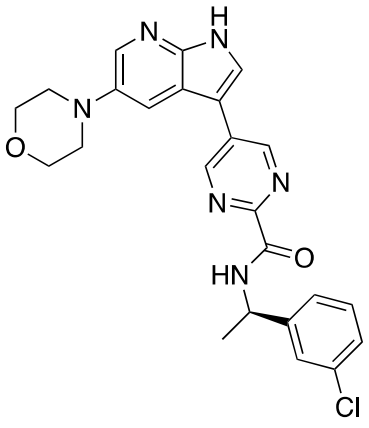
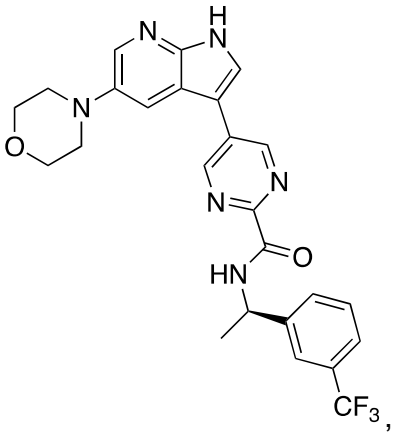
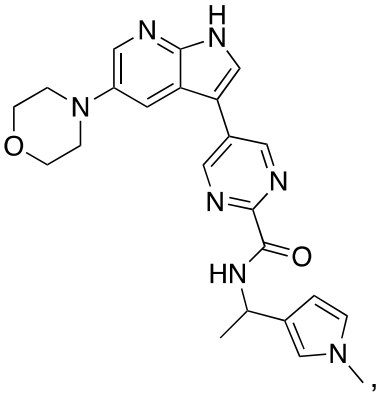
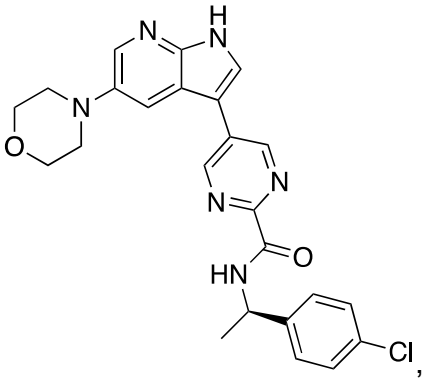
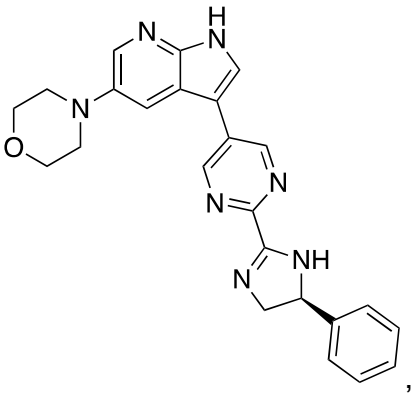
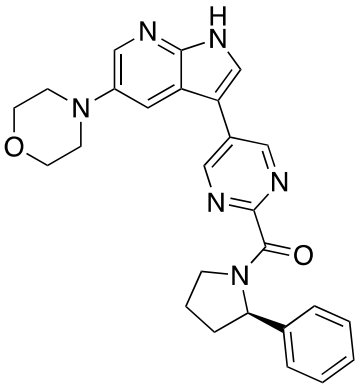
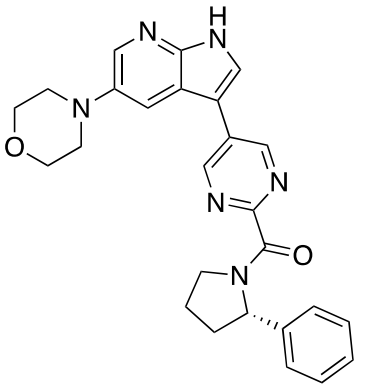

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

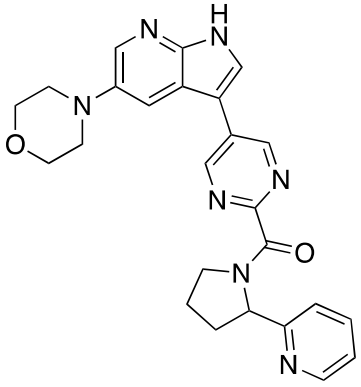
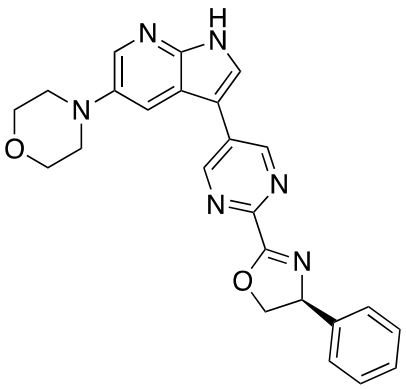
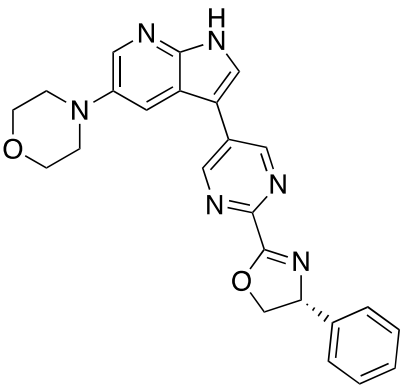
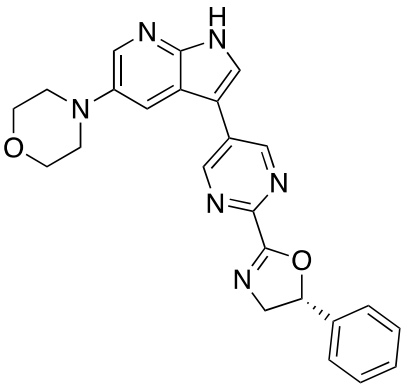
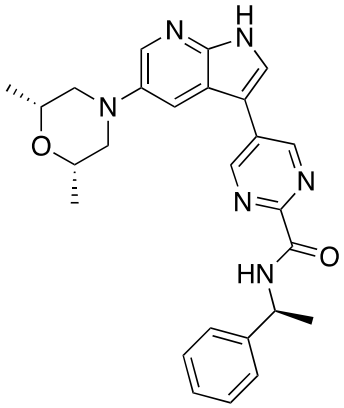
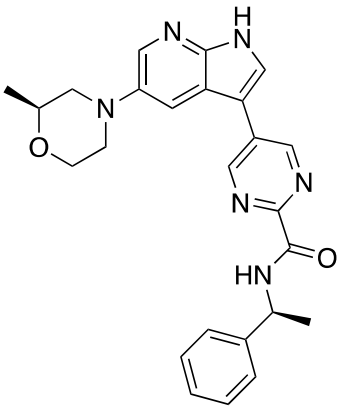
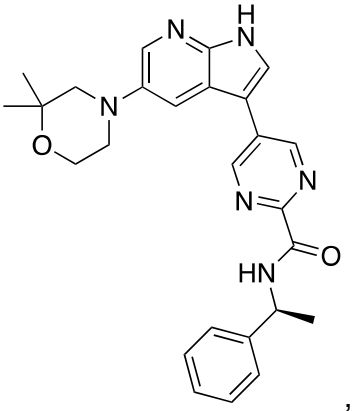
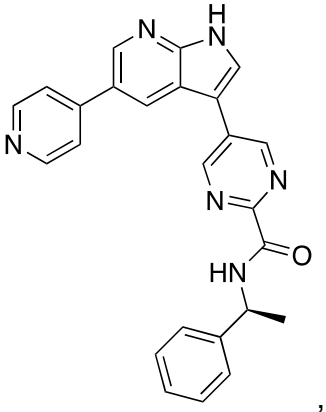
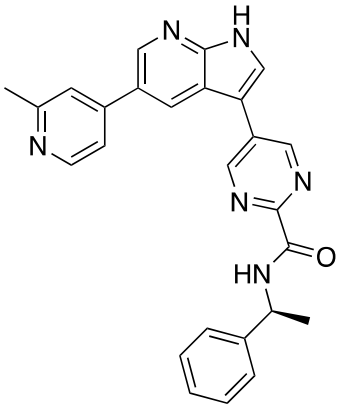
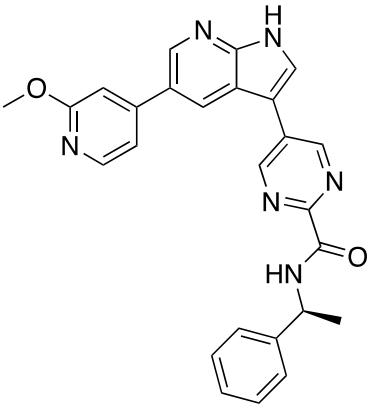
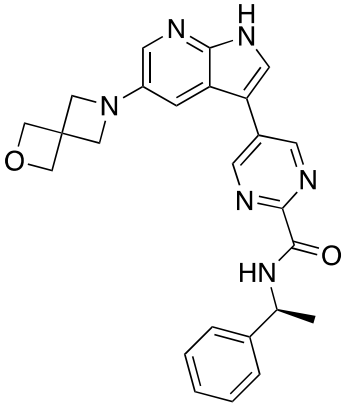
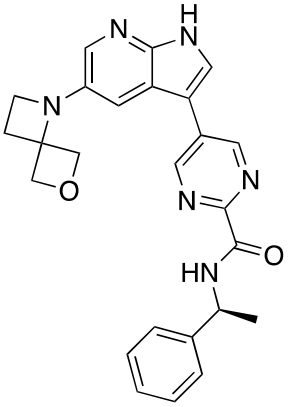

,

,

,

,

,


, e , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

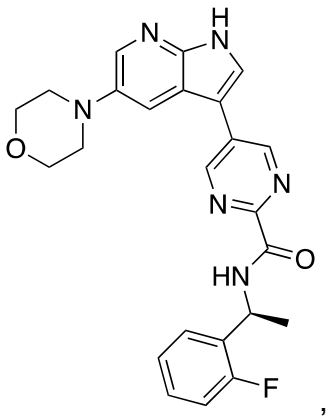
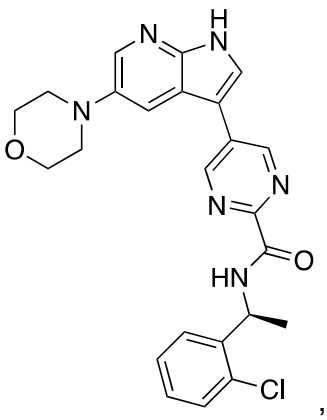
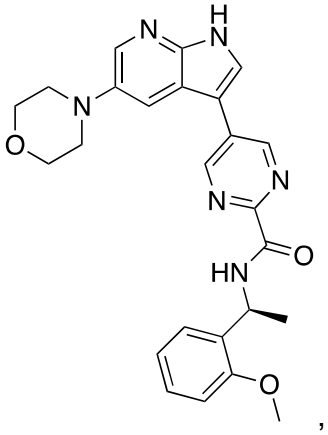
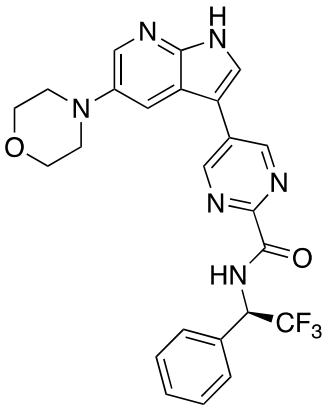
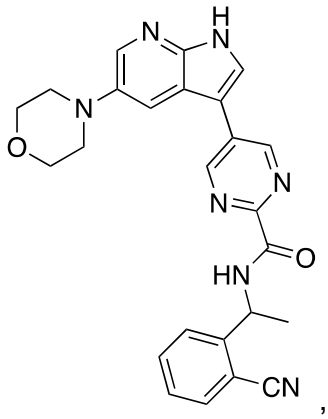
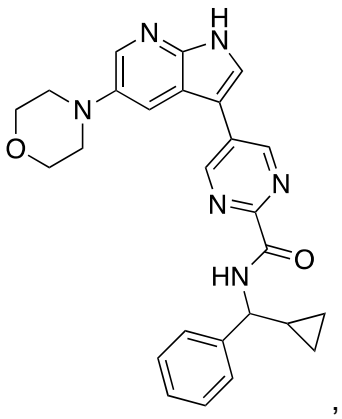
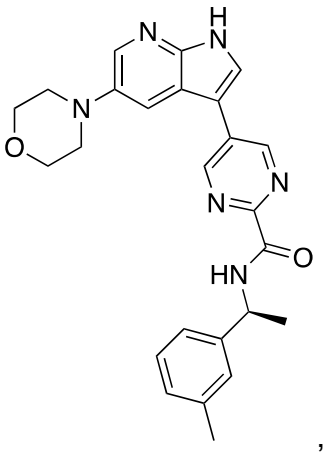
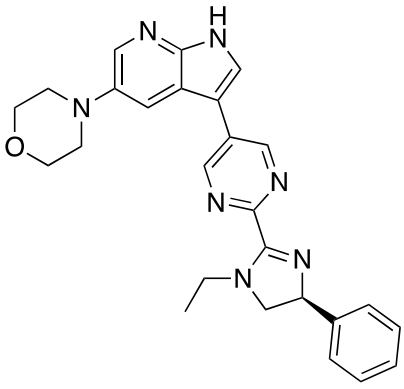
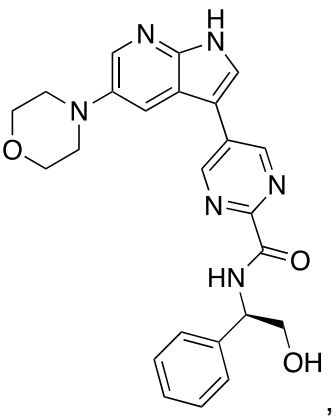
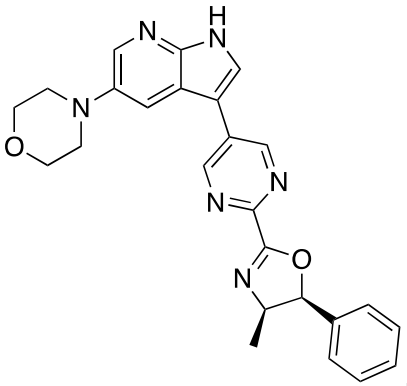
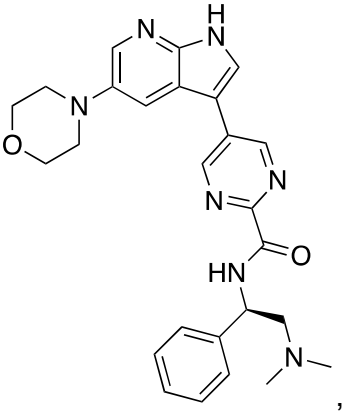
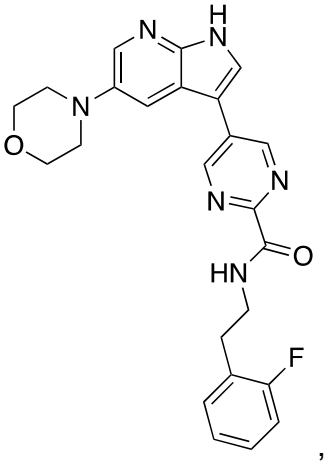
54. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir de:

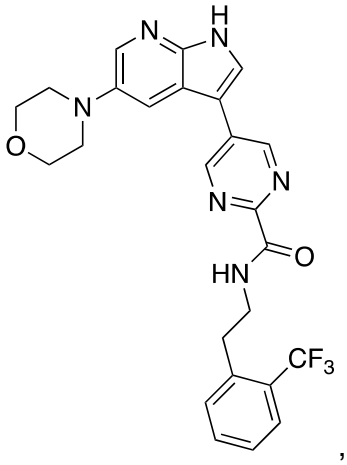
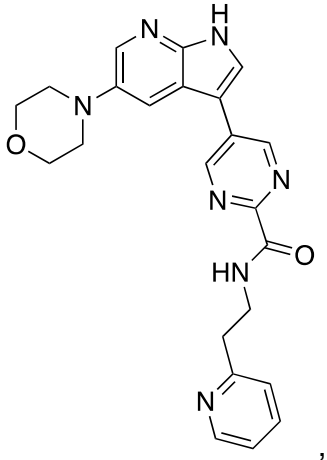
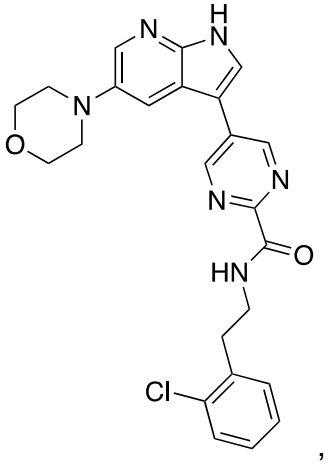
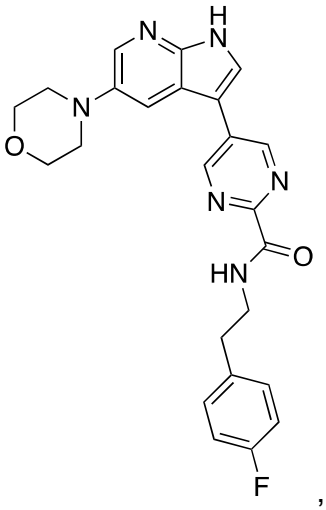
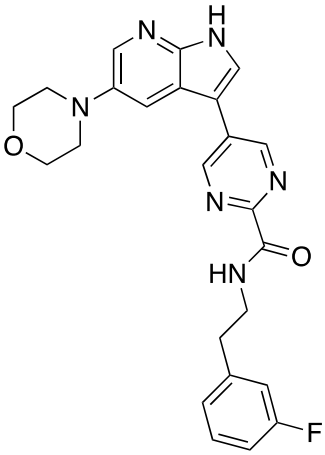
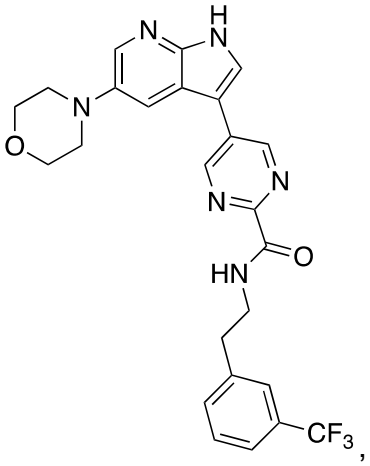
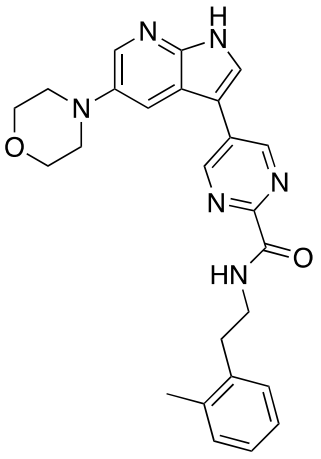
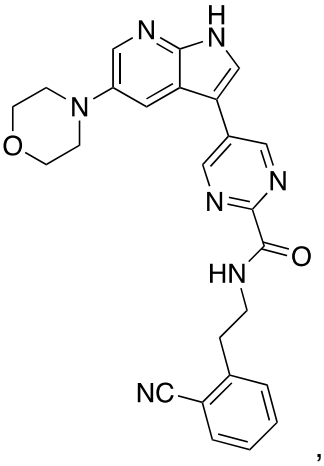
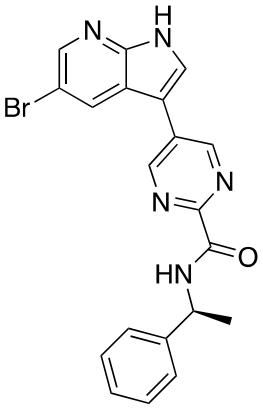

,

,

,

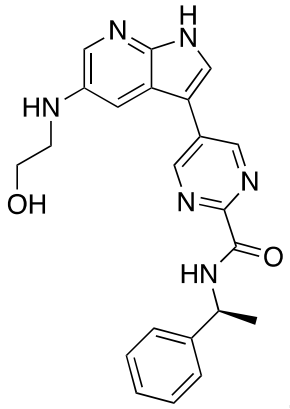

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

e



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

55. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, e um diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

56. Método para tratar câncer em um sujeito em necessidade de tratamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao sujeito um composto selecionado a partir de qualquer uma das reivindicações 1 a 54, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado a partir de câncer de endométrio, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de cólon, sarcoma, tumores de origem mesenquimal, câncer de rim, câncer de epiderme, câncer de fígado, câncer de pulmão, câncer de esôfago, câncer de vesícula biliar, câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de estômago, câncer cervical, câncer de tireoide, câncer de nariz, câncer de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de pele, melanoma familiar, melanoma, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica, linfoma de células B, linfoma difuso de grandes células B, linfoma de células T, mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, leucemias mieloides crônicas agudas, síndrome mielodisplásica, leucemia promielocítica, tumores do sistema nervoso central ou periférico, seminoma, teratocarcinoma, xeroderma pigmentoso, retinoblastoma, ceratoctantoma e câncer folicular da tireoide.

58. Método, de acordo com a reivindicação 56 ou 57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sujeito é um mamífero.

59. Método, de acordo com a reivindicação 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

60. Método para inibir ERK1 ou ERK2 em uma célula, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende colocar em contato a dita célula com um composto selecionado a partir de qualquer uma das reivindicações 1 a 54, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de modo que as enzimas ERK1 ou ERK2 sejam inibidas na dita célula.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula é uma célula cancerosa.

62. Método, de acordo com a reivindicação 60 ou 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a proliferação da célula é inibida.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 62, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a morte celular é induzida.

FIG. 1

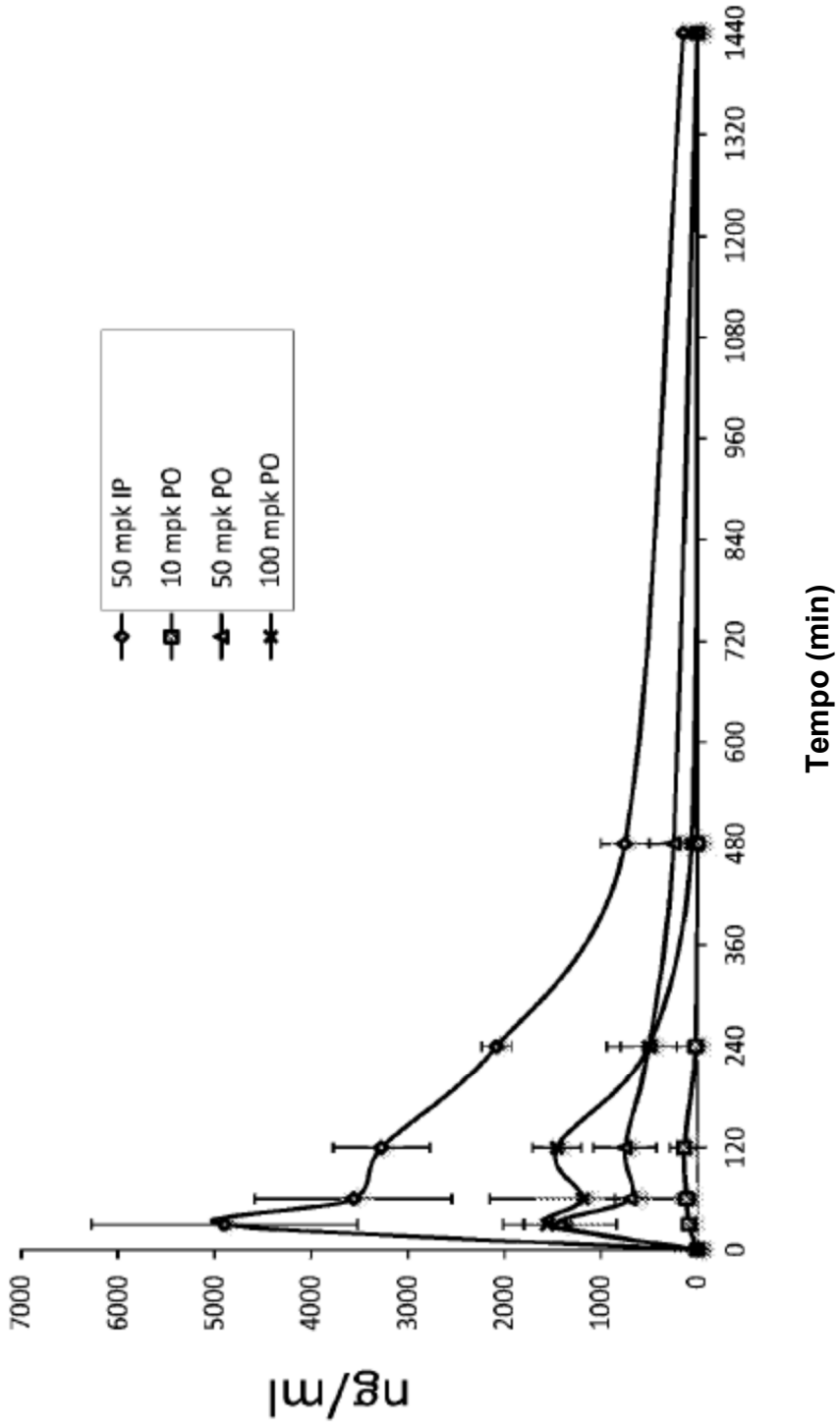

50 mpk IP
10 mpk PO
50 mpk PO
100 mpk PO
ng/ml
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
1200
1320
1440
Tempo (min)

FIG. 2

Tempo (min)	10 mg/kg PO	50 mg/kg PO	100 mg/kg PO	50 mg/kg IP
0	0	0	0	0
30	89	1424	1550	4897
60	109	696	1183	3560
120	137	748	1453	3270
240	18	501	502	2080
480	0	245	58	750
1440	0	0	0	143

FIG. 3

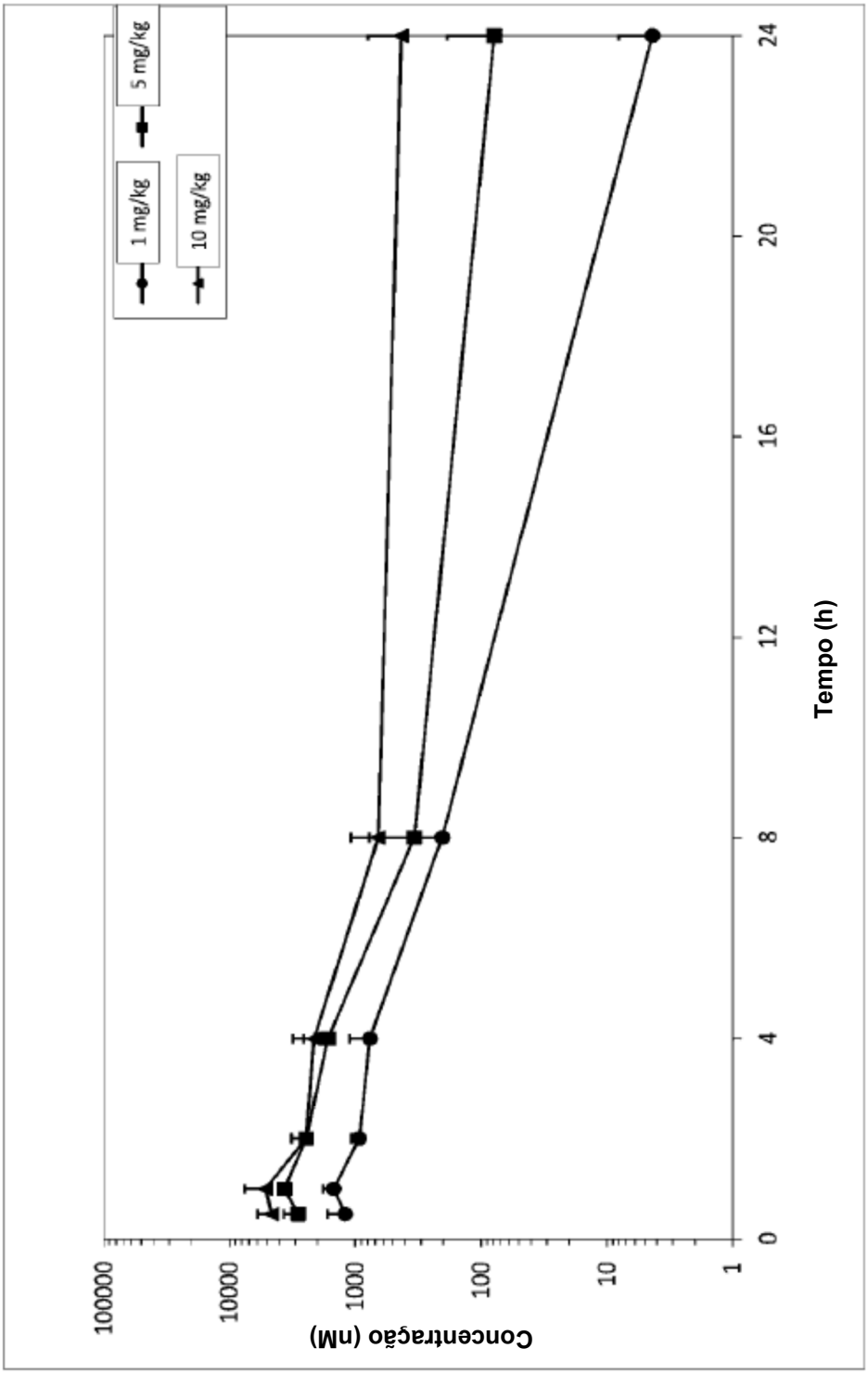

1 mg/kg
5 mg/kg
10 mg/kg
Concentração (nM)
100000
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
Tempo (h)

FIG. 4

	Dia de Estudo														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Veículo 2 5% DMSO QD	0.00%		2.64%	3.87%	4.91%	3.46%	4.63%	5.17%	6.46%	4.30%	3.41%	4.70%	-0.39%	-0.96%	-1.96%
25 mg/kg QD	0.00%	0.99%	2.05%	3.14%	4.55%	3.74%	4.72%	5.31%							
50 mg/kg QD	0.00%	1.07%	0.84%	0.52%	0.93%	0.17%	1.05%	3.42%							
100 mg/kg QD	0.00%	-0.23%	-0.07%	1.10%	2.94%	3.12%	3.61%	3.69%	4.60%	1.78%	1.95%	1.03%	0.77%	-0.64%	0.78%
200 mg/kg QD	0.00%	-0.87%	-1.24%	-1.25%	0.24%	0.98%	1.00%	2.57%	3.54%	1.30%	0.10%	0.23%	-0.46%	0.92%	2.34%
300 mg/kg QD	0.00%	-0.40%	-0.25%	-2.08%	-0.12%	-1.75%	-3.55%	-3.47%	-9.41%						
400 mg/kg QD	0.00%	1.61%	2.12%	1.69%	2.26%	1.78%	-0.73%	0.42%							
5% DMSO BID	0.00%	0.66%	0.19%	3.43%	3.18%	2.28%	1.73%	1.43%	2.15%	-1.40%	-1.03%	-1.48%	-0.39%	-0.96%	-1.96%
12.5 mg/kg BID	0.00%	0.21%	1.07%	1.57%	2.73%	1.75%	0.77%	0.11%							
25 mg/kg BID	0.00%	0.17%	0.05%	0.68%	0.20%	-0.83%	-1.41%	-1.21%							
50 mg/kg BID	0.00%	0.41%	0.65%	0.09%	-0.80%	-2.10%	-2.11%	-1.28%							
100 mg/kg BID	0.00%	-0.13%	0.12%	0.19%	-0.29%	-0.22%	-0.55%	-1.97%	-1.33%	-4.35%	-5.33%	-4.85%	-4.56%	-5.32%	-5.63%
200 mg/kg BID	0.00%	-0.16%	-0.29%	0.42%	-2.57%	-4.37%	-5.23%	-4.77%							

FIG. 5

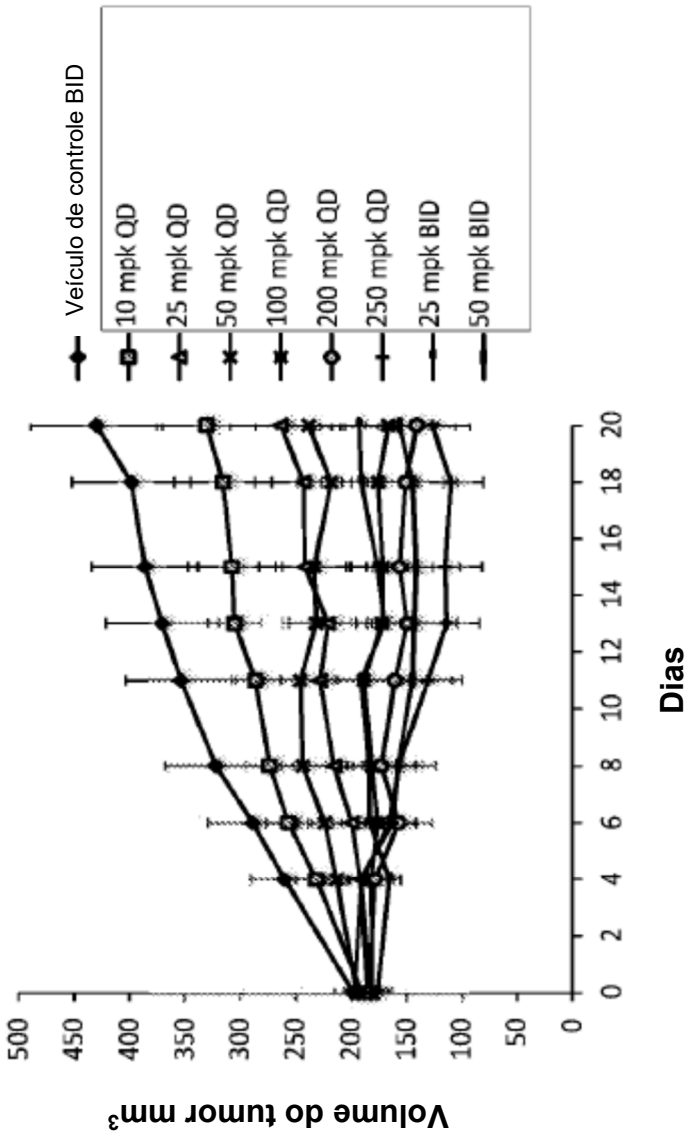

Veículo de controle BID
10 mpk QD
25 mpk QD
50 mpk QD
100 mpk QD
200 mpk QD
250 mpk QD
25 mpk BID
50 mpk BID
Volume do tumor mm³
Dias
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20

FIG. 6

	Dia de Estudo						
	0	4	8	11	13	15	18
Veículo de controle BID	0.00%	0.16%	1.05%	-2.53%	-2.77%	-0.32%	-1.43%
10mg/kg QD	0.00%	1.25%	1.98%	0.60%	1.48%	3.02%	1.73%
25mg/kg QD	0.00%	1.42%	2.65%	-0.62%	0.39%	2.94%	1.32%
50mg/kg QD	0.00%	-0.85%	-1.46%	-3.41%	-2.93%	-1.57%	-2.83%
100mg/kg QD	0.00%	2.00%	1.83%	-2.44%	-0.64%	0.72%	-0.47%
200mg/kg QD	0.00%	-0.65%	-0.30%	-1.94%	-1.71%	0.42%	-2.82%
250mg/kg QD	0.00%	-0.03%	1.94%	0.49%	0.34%	1.82%	-0.55%
25mg/kg BID	0.00%	0.61%	1.44%	-0.83%	-0.22%	-0.90%	-1.58%
50mg/kg BID	0.00%	-1.95%	-0.07%	-3.01%	-4.58%	-0.60%	-4.48%

FIG. 7

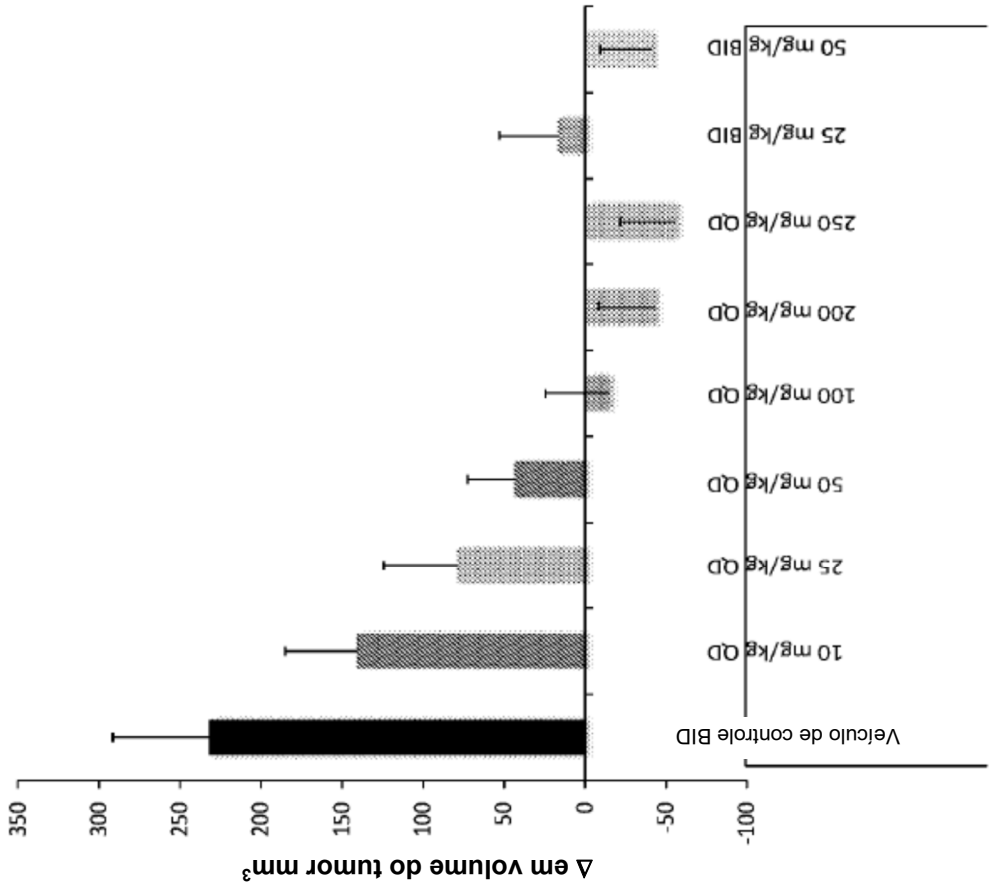

Δ em volume do tumor mm³
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
Veículo de controle BID
10 mg/kg QD
25 mg/kg QD
50 mg/kg QD
100 mg/kg QD
200 mg/kg QD
250 mg/kg QD
25 mg/kg BID
50 mg/kg BID

FIG. 8

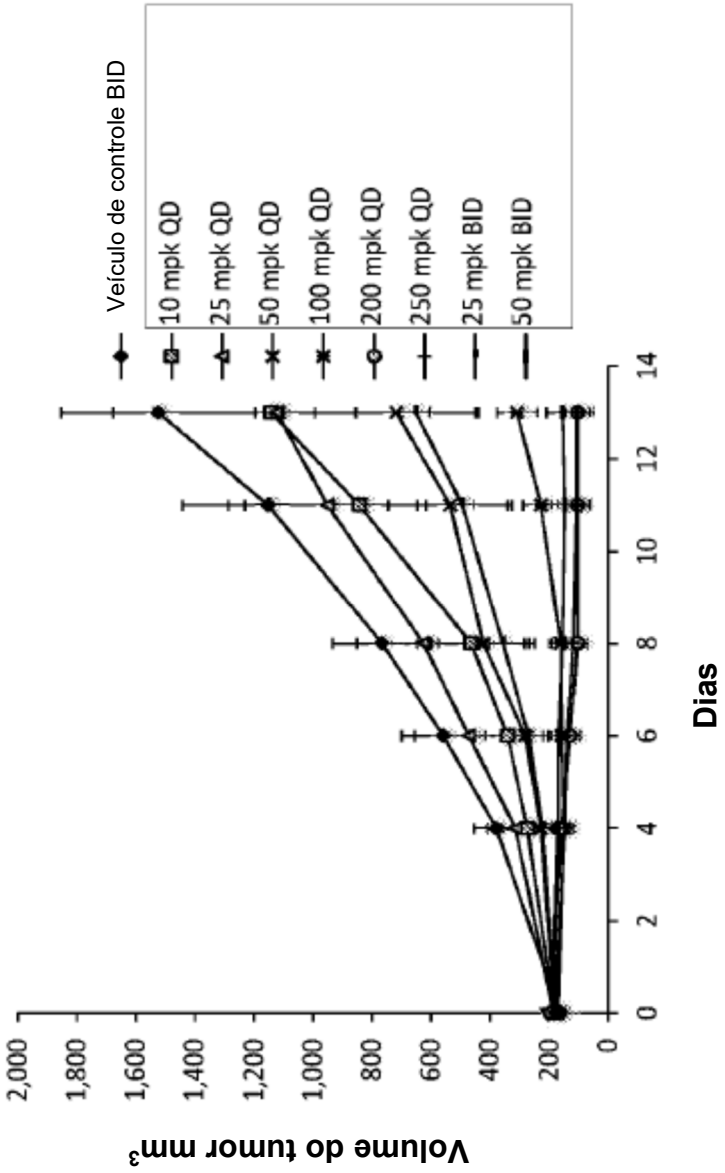

Veículo de controle BID
10 mpk QD
25 mpk QD
50 mpk QD
100 mpk QD
200 mpk QD
250 mpk QD
25 mpk BID
50 mpk BID
Volume do tumor mm3
2,000
1,800
1,600
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Dias

FIG. 9

	Dia de Estudo			
	0	4	8	11
Veículo de controle	0.00%	-1.13%	0.52%	-4.25%
10 mg/kg QD	0.00%	-0.30%	2.45%	0.22%
25 mg/kg QD	0.00%	-1.69%	0.84%	-2.81%
50 mg/kg QD	0.00%	-1.14%	1.63%	-0.46%
100 mg/kg QD	0.00%	0.58%	4.04%	2.93%
200 mg/kg QD	0.00%	0.84%	1.80%	0.18%
250 mg/kg QD	0.00%	3.81%	3.89%	3.01%
25 mg/kg BID	0.00%	1.46%	2.45%	-0.30%
50 mg/kg BID	0.00%	-1.22%	1.55%	-1.60%

FIG. 10

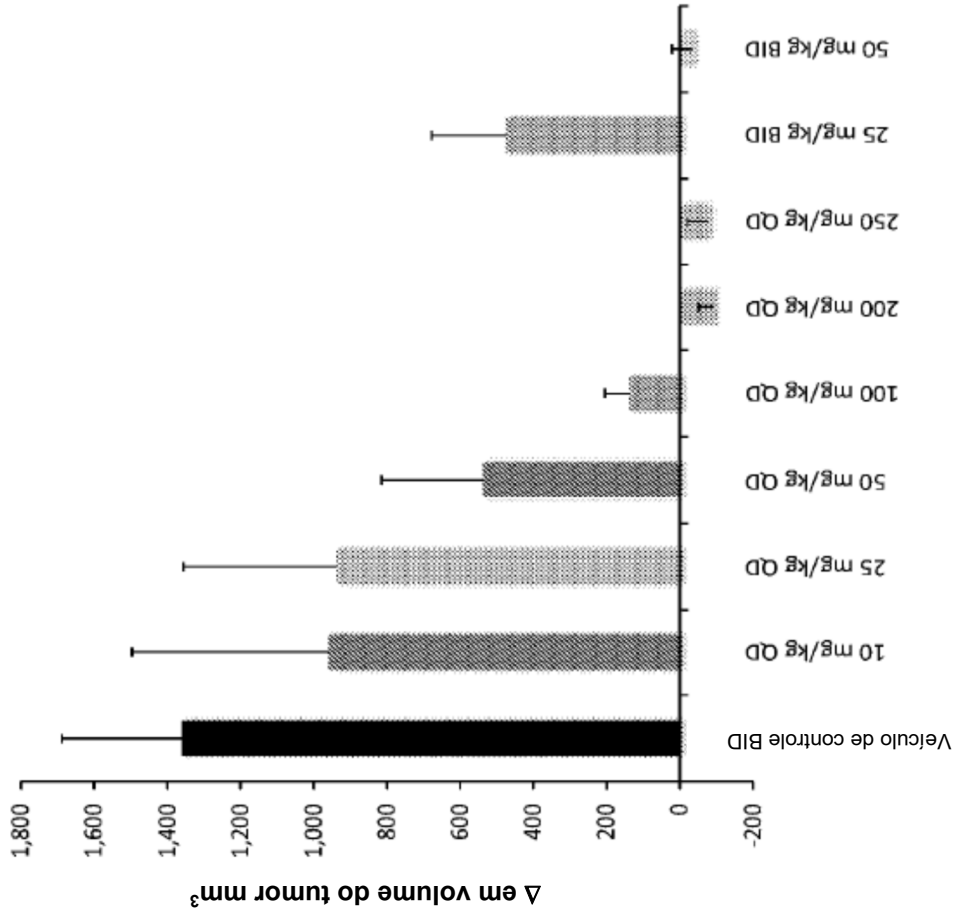

Δ em volume do tumor mm³
1,800
1,600
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
-200
Veículo de controle BID
10 mg/kg QD
25 mg/kg QD
50 mg/kg QD
100 mg/kg QD
200 mg/kg QD
250 mg/kg QD
25 mg/kg BID
50 mg/kg BID

FIG. 11

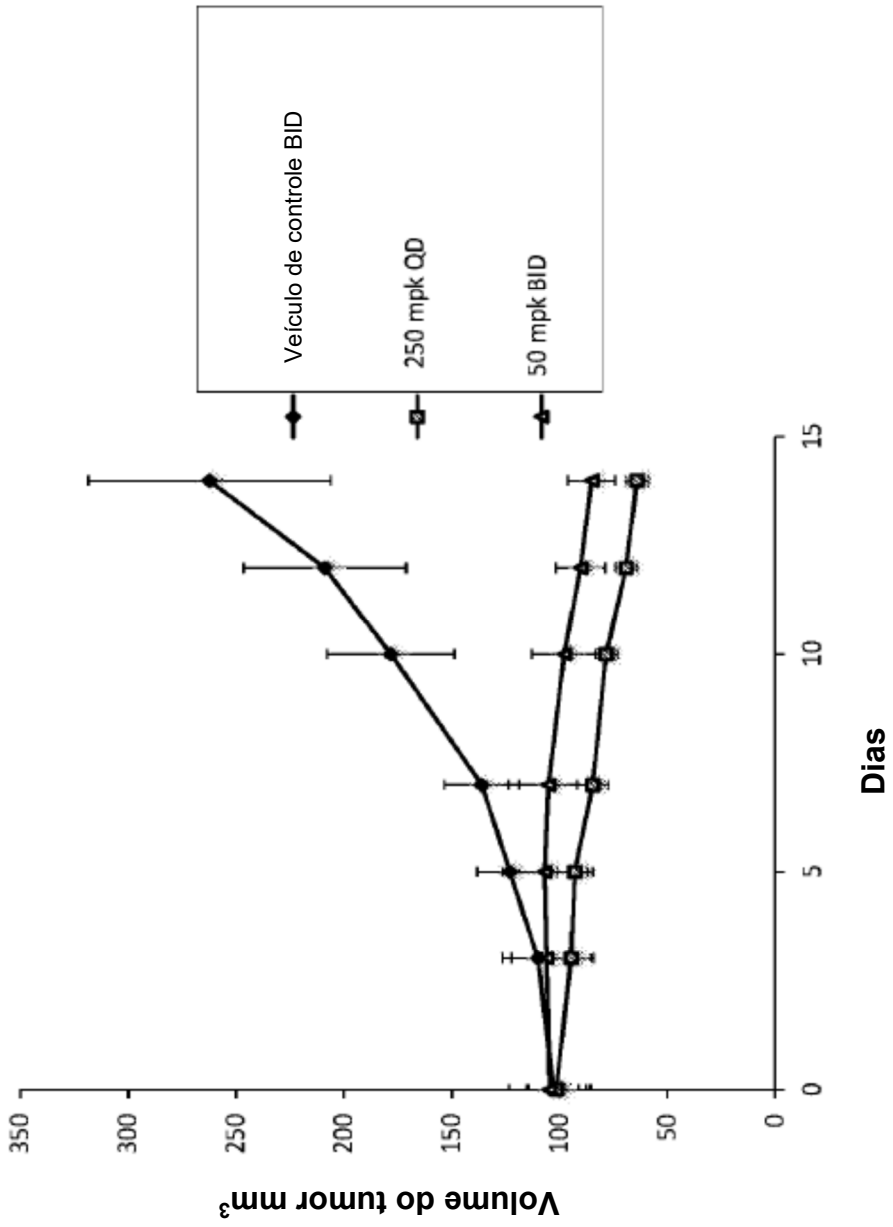

Veículo de controle BID
250 mpk QD
50 mpk BID
Volume do tumor mm3
350
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
Dias

FIG. 12

Dia de Estudo

	0	3	5	7	10	12	14
Veículo de controle	0.00%	0.19%	-1.47%	-1.09%	0.54%	-1.02%	-0.16%
250 mg/kg QD	0.00%	-1.58%	-5.06%	-4.70%	-1.06%	-2.68%	-1.10%
50 mg/kg BID	0.00%	-1.01%	-2.19%	-2.30%	-1.50%	-1.88%	-2.31%

FIG. 13

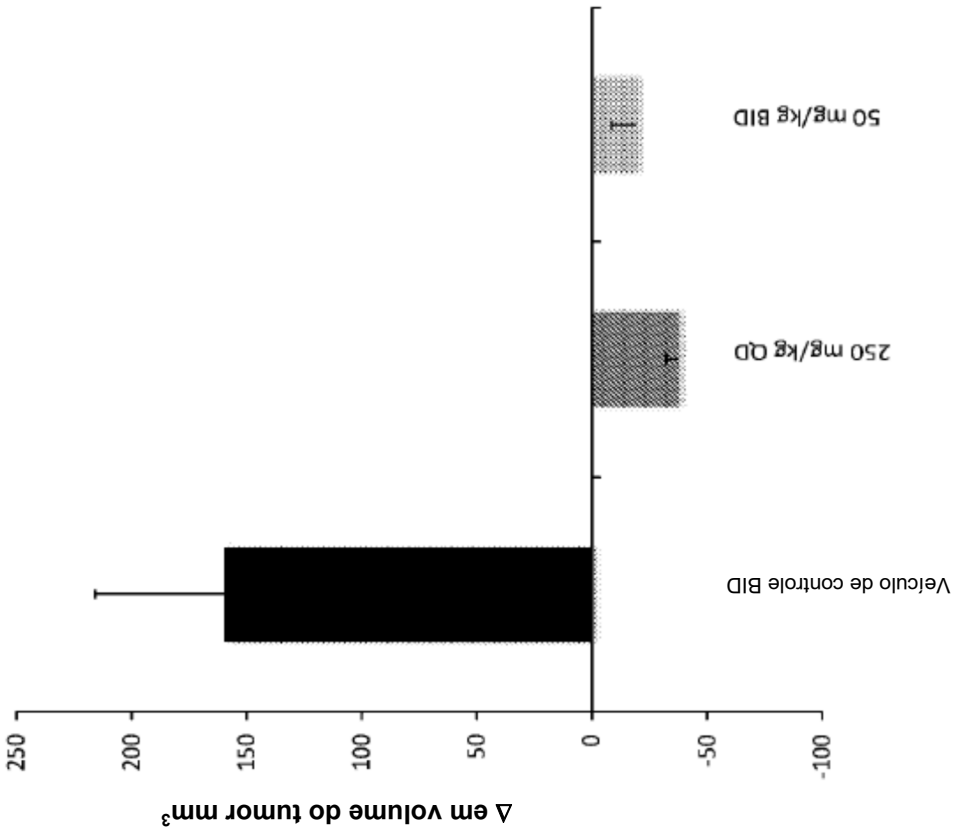
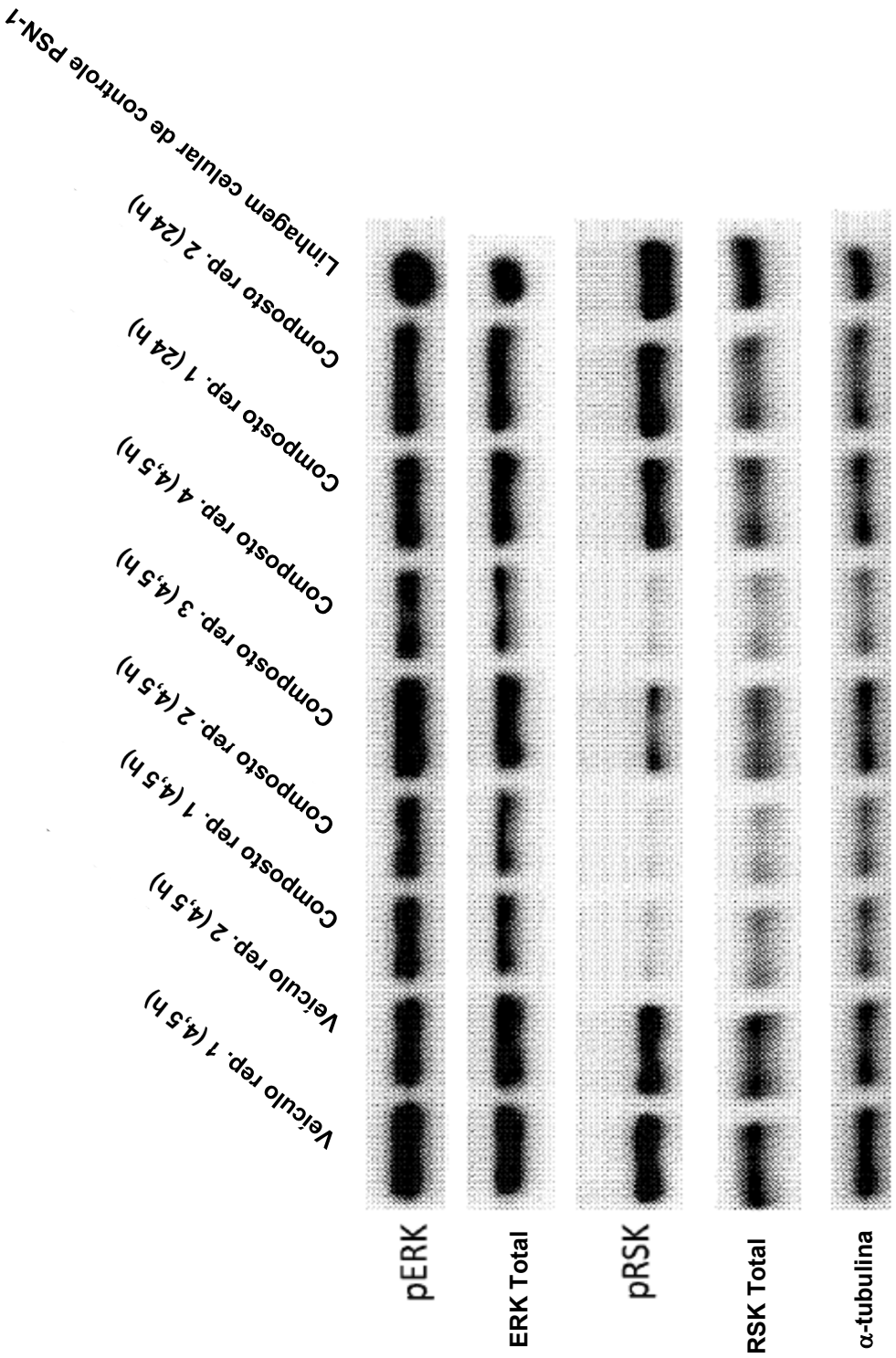

Δ em volume do tumor mm³
250
200
150
100
50
0
-50
-100
Veículo de controle BID
250 mg/kg QD
50 mg/kg BID

FIG. 14


pERK
ERK Total
pRSK
RSK Total
α-tubulina
Veículo rep. 1 (4,5 h)
Veículo rep. 2 (4,5 h)
Composto rep. 1 (4,5 h)
Composto rep. 2 (4,5 h)
Composto rep. 3 (4,5 h)
Composto rep. 4 (4,5 h)
Composto rep. 1 (24 h)
Composto rep. 2 (24 h)
Linhagem celular de controle PSN-1

RESUMO

“INIBIDORES DE ERK E USOS DOS MESMOS”

A presente invenção refere-se a compostos e composições que são inibidores de ERK1, ERK2 ou de ambos, e métodos de uso dos mesmos.